

Aus der Abteilung für Klinische Neurophysiologie
(Leiter: Prof. Dr. St. Kubicki)
der Neurochirurgisch-Neuroloischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Charlottenburg

Die Wirkung von Opioiden auf den vestibulären Nystagmus

Elektronystagmographische Untersuchung am Kaninchen
mit Buprenorphin, Naloxon, Fentanyl und Tilidin

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrich Kullen
Crailsheim

1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für Klinische Neurophysiologie
(Leiter: Prof. Dr. St. Kubicki)
der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Charlottenburg

Die Wirkung von Opioiden auf den vestibulären Nystagmus

Elektronystagmographische Untersuchungen am Kaninchen
mit Buprenorphin, Naloxon, Fentanyl und Tilidin

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereich
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulrich Kullen

Crailsheim

Referent: Prof. Dr. St. Kubicki

Korreferent: Prof. Dr. M. Straschill

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 11.9.1985

Inhaltsübersicht

A.	Einleitung	5
B.	Material und Methodik	10
C.	Ergebnisse	15
	Versuchsreihe 1	15
	Versuchsreihe 2	39
	Versuchsreihe 3	45
	Versuchsreihe 4	55
	Versuchsreihe 5	60
D.	Diskussion	65
E.	Zusammenfassung	79
F.	Literaturverzeichnis	81

A. Einleitung

Seit der Isolierung des Morphins aus dem Opium durch Sertürner im Jahre 1806 stellt das Morphin eine Schlüsselsubstanz der Analgetica dar (62). Der Isolierung folgte erst 100 Jahre später die Konstitutionsaufklärung. Die Entdeckung und pharmakologische Untersuchung des ersten Syntheticums mit morphinartigem Wirkungscharakter, des Pethidins, leitete die neuere Entwicklung ein und führte zur Auffindung zahlreicher morphinartig wirkender Substanzen, den sogenannten Opioiden.

1961 berichtete Blumberg erstmalig über einen reinen Morphinantagonisten, das Naloxon, der im Tierexperiment nicht agonistisch und pharmakologisch nur in Gegenwart von Opiaten reagierte (4).

Sehr bald wurde aber deutlich, daß all diesen Substanzen eine recht ähnliche Suchtproblematik zukommt. Erst die Beobachtung eigener analgetischer Wirkung bei einem weiteren Morphinantagonisten, dem Nalorphin (50) ließ die Hoffnung aufkommen, daß sich auf der Basis der Antagonisten klinisch brauchbare Analgetica ohne nennenswertes Suchtpotential würden finden lassen. Da Nalorphin selbst nicht süchtig machte, war zu vermuten, daß eine starke analgetische Wirkung der Morphin-Derivate offenbar nicht zwangsläufig mit einem hohen Mißbrauchspotential verknüpft sein mußte. Bei Nalorphin schlossen allerdings dysphorische und psychotomimetische Nebenwirkungen eine klinische Verwendung als Analgeticum aus.

Neben der starken analgetischen besitzen die Morphin-Derivate auch eine ausgeprägte hypnonarkotische Wirkung, die zur Anwendung dieser Substanzen in der Anästhesie, insbesondere in der Neuroleptanalgesie führte (5, 10, 20). Die zentrale Dämpfung läßt sich elektroencephalo-

graphisch nachweisen (2, 5, 16, 17, 41, 47, 49, 54, 61).

Gleichzeitige elektronystagmographische Untersuchungen zeigten darüber hinaus, daß die Opiode nicht nur im mesencephalen Bereich, sondern auch im unteren Hirnstamm wirksam werden (19, 21, 22, 46, 57, 65, 68). EEG und ENG eignen sich daher ausgezeichnet als Parameter zum Nachweis der zentralen Wirksamkeit der Opiode wie auch deren Änderung nach Gabe von Synergisten und oder Antagonisten.

Ein neuer Vertreter aus der Gruppe der sogenannten Opiatpartial-antagonisten, ein Begriff, den Martin 1967 prägte (52), ist das Buprenorphin, ein Thebain-Derivat. Es soll eine 25-50fache analgetische Potenz besitzen verglichen mit Morphin und eine länger anhaltende schmerzstillende Wirkung ausüben. Der Wirkungseintritt sei aber gegenüber anderen Morphin-Derivaten deutlich verzögert. Bei Dosissteigerung nehme der Effekt ab einer bestimmten Dosierung wieder ab, was von de Castro auf einen Autoantagonismus zurückgeführt wird. Ein wirksames Antidot sei bisher nicht bekannt. Auch reine Morphinantagonisten vermögen nicht die Wirkung des Buprenorphins aufzuheben im Gegensatz zu Pentazocin etwa, einem weiteren Partialantagonisten. Auch höhere Dosen von Naloxon würden kaum ein Nachlassen der durch Buprenorphin hervorgerufenen Analgesie bewirken. Gleichzeitig sei Buprenorphin aber auch ein stark wirksamer Antagonist. Verglichen mit Naloxon soll die antagonistische Wirkung des Buprenorphin etwa dreimal so groß sein und die Wirkungsdauer neunmal länger anhalten (6, 8, 11, 13, 14, 31, 32, 36, 38, 51, 56).

De Castro setzt Buprenorphin daher als Antidot zu Fentanyl dann ein in der Neuroleptanalgesie, wenn er die Analgesie postoperativ lange aufrechterhalten will. Buprenorphin führe ebenso wie Naloxon und Pentazocin zu einer Aufhebung des elektroencephalographisch und elektronystagmographisch nachweisbaren agonistischen Fentanyl- und Sulfentanyl-Effekts (8). Ein Vorteil des Buprenorphins gegenüber Naloxon sei die geringere neurovegetative Übererregbarkeit. Auf der anderen Seite aber besitze Buprenorphin eine eigene dämpfende Wirkung auf das ZNS, so daß Buprenorphin möglicherweise die Wirkung anderer vorher gegebener Agonisten verstärke. Naloxon habe demgegenüber keine eigene dämpfende Wirkung.

Die zentral dämpfende Wirkung des Buprenorphin konnte auch elektroencephalographisch nachgewiesen werden (6, 8, 17, 18, 24, 42).

Demgegenüber zeigte Naloxon im EEG praktisch keine Wirkung (7, 15, 17, 41). Buprenorphin gleicht damit mehr dem Pentazocin als dem Naloxon.

Während es aber unter Pentazocin häufig im Tierversuch zu einer anfänglichen Excitation kam mit elektroencephalographischen und klinisch nachweisbaren Zeichen der erhöhten Anfallsbereitschaft, wurde dies unter Buprenorphin nie beobachtet.

Unter diesen Bedingungen schien es uns interessant zu sein, die Wirkung des Buprenorphin auf das ZNS und seine Beeinflußbarkeit durch andere Opiate näher zu untersuchen, um seine Stellung in der Skala der Opiate besser bestimmen zu können. Zur Kontrolle der pharmakologischen Wirkung des Buprenorphin wählten wir dabei im Rahmen dieser Untersuchung das Elektronystagmogramm, da hierüber noch keine

Erfahrungen vorliegen.

Im ersten Abschnitt sollte untersucht werden, welchen Einfluß das Buprenorphin auf den unteren Hirnstamm hat. Korrelieren elektroencephalographische und vestibuläre Zeichen der Dämpfung? Oder findet sich auch beim Buprenorphin, ebenso wie bei den anderen Opiat-partialantagonisten, eine unterschiedliche Wirkung auf der mesencephalen und pontinen Ebene? Wie verhält sich Buprenorphin unter steigender Dosierung? Läßt sich die Erfahrung von de Castro bestätigen, daß die Wirksamkeit von Buprenorphin bei einer bestimmten Dosierung wieder abnimmt? Oder zeigt Buprenorphin ein Verhalten wie Pentazocin, bei dem es in niedriger Dosierung zu einer Dämpfung, in höherer Dosierung jedoch zu einer Excitation kommt? Vorweg ergab sich aber die Frage, ob unmittelbar nach Injektion mit den Drehungen zur Auslösung eines Nystagmus begonnen werden sollte, oder ob nicht doch eine längere Pause sinnvoll wäre. Einerseits stellt sich nämlich der dämpfende Effekt des Buprenorphins auf die Reticularis verzögert ein, andererseits aber stellen die zur Auslösung eines Nystagmus notwendigen Drehungen bekanntlich per se einen aktivierenden Reiz auf die Reticularis dar (12, 35, 37, 53, 60). Durch eine zu lange Pause nach Injektion wiederum besteht das Risiko, daß die initiale Buprenorphinwirkung auf den Nystagmus überhaupt nicht erfaßt wird. In einem Vorversuch wurde daher untersucht, ob sich durch eine längere Pause nach Injektion von Buprenorphin eine Änderung im ENG zeigt gegenüber den Versuchen mit sofortigen Beginn der Drehungen.

Im zweiten Abschnitt untersuchten wir die Wirkung von Naloxon auf den unteren Hirnstamm. Hierdurch ergab sich die Möglichkeit zum direkten Wirkungsvergleich von Buprenorphin und Naloxon.

Außerdem wollten wir wissen, ob sich auch im ENG bestätigen läßt, daß Naloxon nur eine geringe zentrale Eigenwirkung besitzt.

Im dritten Abschnitt untersuchten wir, welchen Einfluß die zusätzliche Gabe von Naloxon in unterschiedlicher Dosierung auf Buprenorphin hat. Läßt sich auch mittels ENG bestätigen, daß Naloxon keine antagonistische Wirkung zeigt gegenüber Buprenorphin?

In zwei weiteren Abschnitten untersuchten wir dann noch den Einfluß von Tilidin, einem Partialantagonisten, und Fentanyl, einem reinen Agonisten, auf Buprenorphin. Zeigen Tilidin und Fentanyl gegenüber Buprenorphin im ENG synergistische oder antagonistische Wirkung?

B. Material und Methodik

1. Versuchstiere

Die Versuche wurden an insgesamt 10 Kaninchen unterschiedlicher Rasse und beiderlei Geschlechts vorgenommen. Das Gewicht der Tiere schwankte zwischen 2300 g und 3700 g. Das Alter der Tiere war nicht bekannt. Die Tiere wurden in 5 Versuchsgruppen eingeteilt. Die gleichen Tiere wurden an verschiedenen Tagen und in verschiedenen Versuchsgruppen in unterschiedlichem Ausmaße wieder verwendet. Insgesamt fanden 48 Versuche statt.

2. Techniken

Das Elektronystagmogramm wurde mit Stahlnadelelektroden abgeleitet, die beiderseits vom lateralen Augenwinkel aus so in der Orbita plaziert wurden, daß sie neben den Bulbi zu liegen kamen.

Die EEG-Ableitungen erfolgten nach der Methode von SCHAEFER und KUBICKI (58) mit in die Schädelkalotte eingeschraubten nicht isolierten Silberelektroden. In Lokalanästhesie wurde ein 4 x 3 cm großer Kopfhautlappen ausgeschnitten und nach sorgsamer Entfernung des Periostes wurden Löcher 5 mm neben der Sutura sagittalis und jeweils in 5 mm Abstand voneinander in die Kalotte gebohrt und Silberelektroden eingeschraubt. Die erste Elektrode saß beiderseits jeweils 2 mm vor der Sutura coronaris. Zum Schutz von Kalotte und Elektroden wurde der skalpierte Schädelteil mit einer Paladur-Schicht ausgegossen.

Die Ableitung des EKG erfolgte mit Stahlnadelelektroden, welche beiderseits unter die Scapula plaziert wurden.

3. Apparaturen

Die Registrierung aller Meßwerte erfolgte auf einem 8-Kanal-EEG-Gerät der Firma Schwarzer.

Die Registrierung des EEG und EKG erfolgte im Rahmen dieser Untersuchung lediglich als Kontrolle der zentralen und kardialen Wirkung der Substanzen.

Die Versuchstiere wurden auf einem Apparat gedreht, der eigens für diese Zwecke in unserer Abteilung gebaut worden war. Die Maschine besteht aus einer Schwungscheibe, die mit einem Grundig-Synchronmotor angetrieben wird. Auf der Schwungscheibe sind nahtlose Schleifringe aus Kupfer angebracht. Auf der Mitte dieser Scheibe ist eine Achse montiert, die eine horizontal angebrachte Wanne zur Lagerung des Versuchstieres trägt. Über die Schleifringe und Schleifkontakte können ENG und EEG störungsfrei registriert werden. Eine eingehende Beschreibung der Apparatur findet sich bei SCHAEFER und KUBICKI (58, 59). Nach Befestigung der Tiere in der Wanne wurde zunächst in Ruhestellung fortlaufend EEG und EKG registriert, dann wurde mit den Drehungen begonnen.

4. Drehzeiten

Bei allen Versuchen erfolgte die Drehung der Tiere nach rechts und zwar jeweils 10 Sekunden lang mit einer konstanten Winkelgeschwindigkeit von $360^{\circ}/\text{sec}$. Dann erfolgte ein abrupter Stop. Frühere Untersuchungen von

HAAS (23) und DAIG (12) zur Optimierung der Untersuchungsmethode hatten ergeben, daß dies die idealen Drehzeiten und Winkelgeschwindigkeiten waren. Das Intervall zwischen den Drehungen betrug jeweils 50 Sekunden. Alle Versuche begannen mit 20 Leerdrehungen, danach wurde das Medikament injiziert und in demselben Rhythmus die Drehungen fortgeführt bis zum Versuchsende. Wurde eine zweite Substanz hinzugegeben, erfolgte dies, nachdem zuvor 5 Drehungen unter der ersten Substanz allein registriert worden waren. Im allgemeinen wurden ca. 60 Drehungen nach Injektion registriert, nur in den Versuchen mit 2 Medikamenten wurde die Versuchsdauer etwas verkürzt. Von diesem Schema wurde lediglich im Vorversuch abgewichen. Hier wurde bei ein und demselben Tier einmal der Versuch in üblicher Weise durchgeführt, während beim Wiederholungsversuch eine 10-minütige Pause nach Injektion von Buprenorphin eingelegt wurde zwischen den Leerdrehungen und den Drehungen unter Substanz.

5. Medikamente und Dosierung

Die verschiedenen Substanzen wurden in eine Ohrvene injiziert. Buprenorphin wurde in Dosen von 0,6 mg, 1,2 mg, 1,5 mg, 1,8 mg, 2,4 mg und 3,0 mg verwendet.

Naloxon kam in Dosierungen von 0,4 mg, 0,8 mg, 1,6 mg, 2,0 mg und 4,0 mg zur Anwendung.

Fentanyl wurde mit einer Dosierung von 0,1 mg injiziert, Tilidin in einer Dosierung von 12,5 mg und 25 mg.

6. Versuchsgruppeneinteilung

Versuchsreihe 1 Buprenorphin i.v. insg. 24 Versuche

a) Vorversuch

2 Tiere à 3,0 mg B. mit und ohne 10-minütige Pause

b) Hauptversuch

4 Tiere à 0,6 mg B.

4 Tiere à 1,2 mg B.

4 Tiere à 1,5 mg B.

4 Tiere à 1,8 mg B.

4 Tiere à 2,4 mg B.

Versuchsreihe 2 Naloxon i.v. insg. 8 Versuche

5 Tiere à 2,0 mg N.

3 Tiere à 4,0 mg N.

Versuchsreihe 3 Buprenorphin/Naloxon insg. 9 Versuche

3 Tiere à 1,5 mg B./0,4 mg N.

3 Tiere à 1,5 mg B./0,8 mg N.

3 Tiere à 1,5 mg B./1,6 mg N.

Versuchsreihe 4 Buprenorphin/Tilidin i.v. insg. 4 Versuche

2 Tiere à 1,2 mg B./12,5 mg T.

2 Tiere à 1,2 mg B./25 mg T.

Versuchsreihe 5 Buprenorphin/Fentanyl i.v. insg. 3 Versuche

3 Tiere à 1,2 mg B./0,1 mg F.

7. Auswertung

Als Parameter der mit dem ENG aufgezeichneten Reizantworten wurde die Dauer des postrotatorischen Nystagmus (pN) gewählt. Andere Parameter wie Amplitude, Form und Frequenz des postrotatorischen Nystagmus oder der perrotatische Nystagmus wurden zwar ebenfalls berücksichtigt, kamen aber nicht zur statistischen Auswertung. Gelegentlich entstanden Schwierigkeiten, das Ende des postrotatorischen Nystagmus zu bestimmen, da singuläre Nachzuckungen auftraten, wie sie schon von HAAS beschrieben wurden (22). Als Zeitlimit für die Berücksichtigung der Nachzuckungen wurde festgelegt die Dauer zwischen den beiden letzten unmittelbar aufeinanderfolgenden Ausschlägen - gemessen jeweils vom Beginn des Potentials - plus 1 Sekunde. Was innerhalb dieser Zeit nach dem letzten regelmäßigen Ausschlag lag, wurde noch zum postrotatorischen Nystagmus gezählt, was darüber lag, entfiel als singuläre Nachzuckung.

Die Dauer des postrotatorischen Nystagmus (pN) nach Medikamentengabe wurde mit der Dauer des pN in den Leerdrehungen verglichen. Zur Berechnung von Signifikanzen wurden aus jeweils 10 aufeinanderfolgenden Drehungen nach Medikamentengabe der Mittelwert bestimmt und mit dem gemittelten Wert aus den 20 Leerdrehungen verglichen. In den Versuchen mit 2 Medikamenten errechnete sich entsprechend der Versuchsanordnung der erste Mittelwert nach Medikamentengabe aus nur 5 Einzeldrehungen, während in den darauffolgenden Mittelwerten wieder 10 aufeinanderfolgende Einzeldrehungen zusammengefaßt wurden.

Die Signifikanzen wurden nach den T-Test bestimmt. Unterschiede auf dem 5% Niveau wurden als signifikant, Unterschiede auf dem 1% Niveau als hochsignifikant bezeichnet.

C. Ergebnisse

Versuchsreihe 1

a) Vorversuch:

Dauer des postrotatorischen Nystagmus unter 3,0 mg Buprenorphin in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Drehbeginns nach Injektion.

In allen Abbildungen ist auf der Ordinate die Dauer des postrotatorischen Nystagmus (pN) in sec. aufgetragen. Der erste dunkle Punkt gibt den Mittelwert an, der aus 20 Leerwerten (Drehungen des Tieres ohne Substanz) errechnet wurde. X_0 entspricht dem numerischen Wert dieses Mittelwertes einschließlich einfacher Standardabweichungen.

Auf der Abszisse ist die Versuchsdauer in Minuten angegeben, wobei der Pfeil den Zeitpunkt der Injektion von Buprenorphin markiert.

Von diesem Zeitpunkt an ist die Dauer des postrotatorischen Nystagmus für jede Einzeldrehung als Punkt (o) eingezeichnet.

Abb. 1

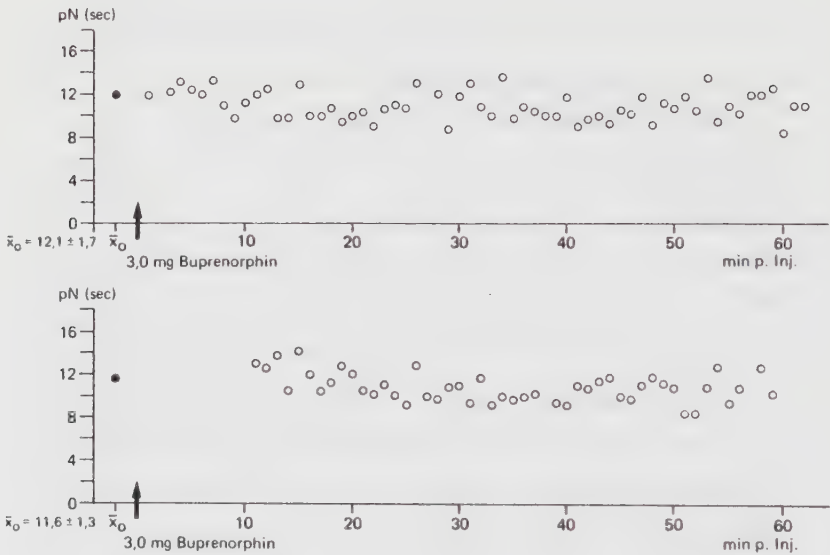


Abb. 1 zeigt die Ergebnisse des ersten Tieres (T6), oben die Dauer des postrotatorischen Nystagmus bei sofortigem Beginn der Drehungen nach Injektion von Buprenorphin, unten bei einer Pause von 10 Minuten nach Injektion.

Ein Vergleich der beiden Kurven zeigt an beiden Untersuchungstagen keinen wesentlichen Unterschied im Verhalten des postrotatorischen Nystagmus. Durch die längere Pause nach Injektion von Buprenorphin ändert sich der postrotatorische Nystagmus nicht.

Abb. 2

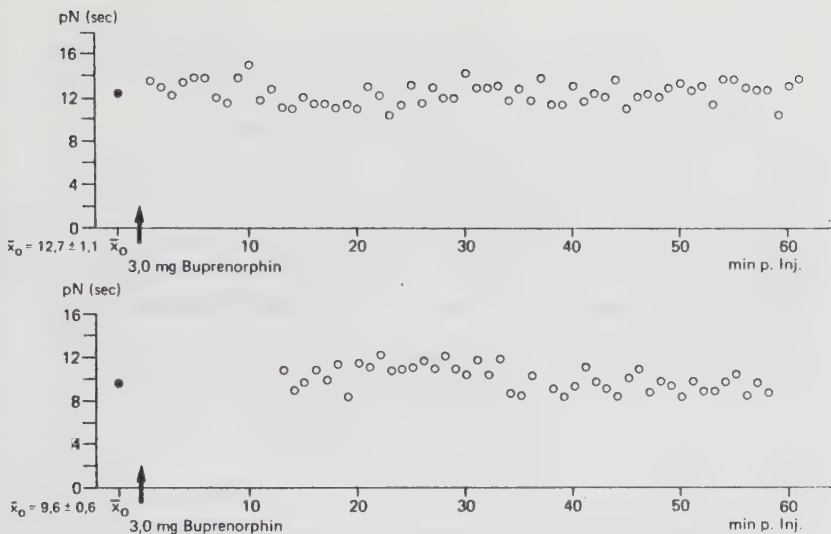


Abb. 2 zeigt die Ergebnisse des zweiten Tieres (T 7).

Auch hier hat die zehnminütige Pause nach Injektion von Buprenorphin im Wiederholungsversuch keine wesentliche Befundänderung ergeben. Die Kurven zeigen einen nahezu identischen Verlauf des postrotatorischen Nystagmus in beiden Versuchen. Als Nebebefund zeigen die Vorversuche darüber hinaus die geringe intraindividuelle Varianz des postrotatorischen Nystagmus. Bei beiden Tieren liegen sowohl die Ausgangswerte des pN als auch die Werte nach Gabe von Buprenorphin an beiden Tagen eng beieinander.

Eine Abhängigkeit der Dauer des postrotatorischen Nystagmus vom Zeitpunkt des Drehbeginns ist somit nicht erkennbar. Eine Pause von 10 Minuten nach Gabe von Buprenorphin führt zu keiner Änderung des postrotatorischen Nystagmus gegenüber sofortigem Drehbeginn nach Injektion. In den nachfolgenden Versuchen wurde daher nach Injektion von Buprenorphin keine größere Drehpause eingelegt, um nicht initiale Veränderungen im ENG unmittelbar nach Injektion zu übersehen.

b) Hauptversuche:

Dauer des postrotatorischen Nystagmus unter Buprenorphin in steigender Dosierung.

In allen nachfolgenden Tabellen wird die Dauer des pN in sec angegeben. X_0 gibt den Leermittelwert einschließlich einfacher Standardabweichungen an, der aus jeweils 20 Leerdrehungen ohne Medikation errechnet wurde. Diesem Ausgangswert gegenübergestellt sind die Mittelwerte aus jeweils 10 aufeinanderfolgenden Drehungen nach Gabe von Buprenorphin. Berechnet wurden noch die Signifikanzen dieser Mittelwerte gegen den Ausgangswert. Ein Sternchen entspricht einer Signifikanz auf dem 5% Niveau, zwei entsprechen einer Signifikanz auf dem 1% Niveau. In allen Abbildungen ist auf der Ordinate die Dauer des postrotatorischen Nystagmus in Sekunden aufgetragen. Auf der Abszisse ist die Versuchsdauer in Minuten angegeben, wobei der Pfeil den Zeitpunkt der Injektion von Buprenorphin markiert. Aufgetragen sind der Ausgangswert und die Mittelwerte aus jeweils 10 Drehungen.

Tabelle 1
0,6 mg Buprenorphin (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
Leerversuch x ₀	7,91 $\pm$ 0,8	6,51 $\pm$ 1,0	7,58 $\pm$ 1,2	12,13 $\pm$ 3,5
Drehung 1—10	10,15 $\pm$ 1,1**	7,68 $\pm$ 1,0**	6,50 $\pm$ 1,0*	15,45 $\pm$ 1,9**
Drehung 11—20	9,40 $\pm$ 0,7**	6,60 $\pm$ 0,8	6,95 $\pm$ 0,8	14,93 $\pm$ 2,4*
Drehung 21—30	8,90 $\pm$ 0,9**	7,05 $\pm$ 0,8	8,40 $\pm$ 1,4	15,55 $\pm$ 4,1*
Drehung 31—40	9,75 $\pm$ 1,0**	7,00 $\pm$ 1,2	8,95 $\pm$ 1,4**	13,55 $\pm$ 2,7
Drehung 41—50	8,40 $\pm$ 0,6	6,35 $\pm$ 0,7	8,58 $\pm$ 1,2*	11,33 $\pm$ 2,0
Drehung 51—Rest	8,20 $\pm$ 1,0	5,68 $\pm$ 0,6*	8,90 $\pm$ 1,4*	11,42 $\pm$ 1,2

* signifikant ** hochsignifikant

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Versuche mit 0,6 mg Buprenorphin an insgesamt vier Tieren (T 1 - T 4).

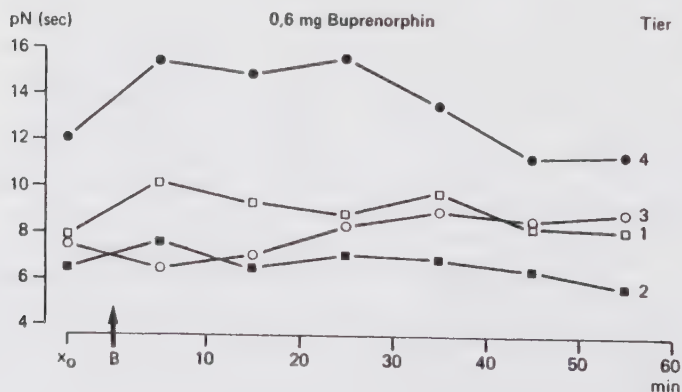
Während die Leerwerte von drei Tieren relativ eng beieinander liegen, zeigt das vierte Tier (T 4) demgegenüber einen deutlich höheren Ausgangswert. T 4 zeigt auch schon in den Leerdrehungen eine größere Schwankungsbreite des postrotatorischen Nystagmus, was sich in der hohen Standardabweichung niederschlägt. T 1 zeigt sofort nach Injektion von Buprenorphin eine hochsignifikante Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, die bis zur 40. Drehung anhält und sich dann wieder dem Ausgangswert annähert. Am deutlichsten ist diese excitatorische Verlängerung des pN unmittelbar nach Injektion.

T 2 zeigt ebenfalls sofort nach Injektion von Buprenorphin eine hochsignifikante Verlängerung des pN. Dieser Effekt hält jedoch nicht solange an, wie beim ersten Tier. Gegen Ende des Versuchs liegt die Dauer des postrotatorischen Nystagmus sogar signifikant unter dem Ausgangswert.

Ein gänzlich anderes Verhalten zeigt T 3. Bei ihm kommt es schon unmittelbar nach Injektion von Buprenorphin zu einer leichten, aber signifikanten Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus. Diese Verkürzung zeigt sich nur kurze Zeit, dann folgt eine Phase der Normalisierung und sekundär kommt es ab der 30-zigsten Minute zu einer hochsignifikanten Verlängerung des pN, die auch bei Versuchsende noch nachweisbar ist. T 4 zeigt demgegenüber wieder ein Verhalten, das dem von T 1 entspricht. Die Injektion von Buprenorphin bewirkt eine hochsignifikante Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, die aber nicht ganz so lange anhält wie bei T 1. Etwa dreißig Minuten nach Injektion liegt der pN wieder im Ausgangsbereich.

Abb. 3

Zusammenfassung der Ergebnisse mit 0,6 mg Buprenorphin



Nach Gabe von 0,6 mg Buprenorphin kommt es initial bei 3 von 4 Tieren zu einer excitatorischen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Dieser Effekt hält unterschiedlich lange an, ist aber bei allen drei Tieren unmittelbar nach Injektion am deutlichsten ausgeprägt. Während sich bei zwei Tieren nach der initialen Excitation der postrotatorische Nystagmus wieder normalisiert, kommt es bei einem Tier noch zu einer sekundären leichten Dämpfung mit Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus. Ein anderes Verhalten zeigt das vierte Tier. Hier kommt es initial zu einer leichten Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus und erst sekundär nach einer Phase der Normalisierung zu einer leichten Verlängerung des pN.

Tabelle 2
1,2 mg Buprenorphin (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
Leerversuch x ₀	6,36 $\pm$ 0,9	7,06 $\pm$ 1,2	5,05 $\pm$ 0,9	11,11 $\pm$ 1,5
Drehung 1-10	7,05 $\pm$ 1,1	9,68 $\pm$ 0,9**	3,15 $\pm$ 1,1**	13,05 $\pm$ 2,3**
Drehung 11-20	7,78 $\pm$ 0,7**	9,18 $\pm$ 0,7**	2,95 $\pm$ 1,0**	13,53 $\pm$ 2,0**
Drehung 21-30	6,78 $\pm$ 0,7	8,78 $\pm$ 0,7**	3,43 $\pm$ 0,9**	11,40 $\pm$ 2,3
Drehung 31-40	6,43 $\pm$ 1,0	8,23 $\pm$ 0,4**	3,33 $\pm$ 1,3**	9,23 $\pm$ 3,3*
Drehung 41-50	7,00 $\pm$ 1,7	8,13 $\pm$ 0,4*	3,53 $\pm$ 0,9**	8,50 $\pm$ 1,3**
Drehung 51-Rest	7,58 $\pm$ 0,4**	8,25 $\pm$ 0,5**	3,03 $\pm$ 1,3**	9,78 $\pm$ 2,1

* signifikant ** hochsignifikant

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Versuche mit 1,2 mg Buprenorphin an insgesamt vier Tieren (T 1 - T 4).

Die Leerwerte von drei Tieren liegen eng beieinander. T 4 zeigt wiederum, wie schon in den Versuchen mit 0,6 mg, einen deutlich höheren Ausgangswert.

T 1 zeigt nach Gabe von Buprenorphineine hochsignifikante Verlängerung des pN. Diese Verlängerung zeigt sich mit einer leichten Verzögerung und hält nur kurze Zeit an, um sich danach wieder zu normalisieren. Gegen Ende des Versuchs kommt es erneut zu einer leichten Verlängerung des pN.

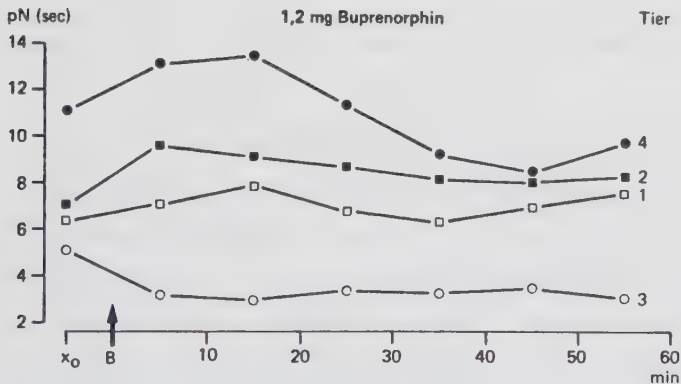
T 2 zeigt sofort nach Gabe von Buprenorphin eine deutliche hochsignifikante Verlängerung des pN, die initial am deutlichsten ist. Der postrotatorische Nystagmus bleibt aber während der gesamten Ableitezeit verlängert.

Bei T 3 kommt es nach Injektion von Buprenorphin demgegenüber zu einer signifikanten Verkürzung des pN, die gleichfalls während der gesamten Ableitezeit nachweisbar bleibt.

T 4 zeigt wiederum initial eine signifikante Verlängerung des pN nach Gabe von Buprenorphin. Nach ca. 15 bis 20 Minuten normalisiert sich der pN wieder und sinkt sogar gegen Ende der Ableitezeit signifikant ab unter den Ausgangswert.

Abb. 4

Zusammenfassung der Ergebnisse mit 1,2 mg Buprenorphin



Nach Gabe von 1,2 mg Buprenorphin kommt es bei drei von vier Tieren zu einer Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Diese excitatorische Verlängerung ist bei allen Tieren initial am deutlichsten, sie hält aber unterschiedlich lange an. Ein Tier zeigt daneben sekundär eine geringe Dämpfung mit Verkürzung des pN unter den Ausgangswert. Das vierte Tier zeigt schon initial eine hochsignifikante Verkürzung des pN, die während der gesamten Ableitezeit nachweisbar bleibt.

Tabelle 3
1,5 mg Buprenorphin (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

	T ₅	T ₂	T ₃	T ₄
Leerversuch x ₀	8,05 $\pm$ 1,2	6,90 $\pm$ 0,9	6,71 $\pm$ 1,1	14,30 $\pm$ 2,1
Drehung 1-10	10,03 $\pm$ 1,0**	12,40 $\pm$ 2,0**	5,80 $\pm$ 1,2*	16,35 $\pm$ 1,3**
Drehung 11-20	8,73 $\pm$ 1,0	9,93 $\pm$ 1,5**	5,55 $\pm$ 0,6**	18,63 $\pm$ 2,7**
Drehung 21-30	9,68 $\pm$ 1,3**	8,78 $\pm$ 1,9**	6,98 $\pm$ 0,9	16,55 $\pm$ 2,5*
Drehung 31-40	9,10 $\pm$ 1,4*	7,65 $\pm$ 1,4	7,35 $\pm$ 1,0	14,93 $\pm$ 1,6
Drehung 41-50	7,90 $\pm$ 0,9	6,93 $\pm$ 1,9	5,93 $\pm$ 1,1	13,05 $\pm$ 1,2
Drehung 51-Rest	7,84 $\pm$ 0,8	5,53 $\pm$ 1,0**	6,50 $\pm$ 1,4	16,30 $\pm$ 2,2*

* signifikant ** hochsignifikant

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Versuche mit 1,5 mg Buprenorphin.

Hier mußte das Tier (T 1) durch das Tier (T 3) ersetzt werden.

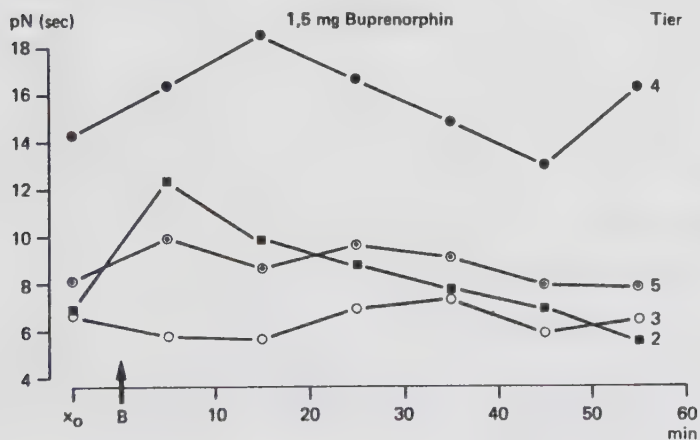
Nach Gabe von Buprenorphin kommt es beim ersten Tier (T 5) zu einer signifikanten Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, die initial am deutlichsten ist und ungefähr eine halbe Stunde lang nachweisbar ist. Anschließend kommt es wieder zu einer Normalisierung. Das zweite Tier (T 2) zeigt gleichfalls eine hochsignifikante Verlängerung des pN nach Injektion, die noch deutlicher ist als bei T 5. Sie ist initial am deutlichsten und nimmt dann kontinuierlich wieder ab. Gegen Ende der Ableitung liegt die Dauer des postrotatorischen Nystagmus sogar unter den Ausgangswert.

Beim dritten Tier (T 3) kommt es dagegen nach Gabe von Buprenorphin initial zu einer signifikanten Verkürzung des pN. nach ungefähr zwanzig Minuten liegt der pN jedoch wieder im Ausgangsbereich.

Das vierte Tier (T 4) zeigt nach Injektion von Buprenorphin eine Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, wobei das Maximum zwischen 11. und 20. Drehung erreicht wird. Danach nimmt die pN-Dauer wieder kontinuierlich ab, um gegen Ende der Ableitung wieder anzusteigen.

Abb. 5

Zusammenfassung der Ergebnisse mit 1,5 mg Buprenorphin



Bei drei von vier Tieren kommt es unmittelbar nach Gabe von 1,5 mg Buprenorphin zu einer hochsignifikanten Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Die initiale Phase der Excitation hält unterschiedlich lange an. Ihr folgt eine Phase der Normalisierung. Nur einmal kommt es darüber hinaus zu einer sekundären leichten Dämpfung. Ein Tier zeigt schon initial eine Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus, die ca. zwanzig Minuten lang anhält. Anschließend liegt die Dauer des pN wieder im Ausgangsbereich.

Tabelle 4
1,8 mg Buprenorphin (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
Leerversuch x ₀	8,47 $\pm$ 0,7	7,18 $\pm$ 0,7	7,38 $\pm$ 1,0	15,18 $\pm$ 2,8
Drehung 1—10	10,40 $\pm$ 0,9**	10,10 $\pm$ 1,2**	7,28 $\pm$ 1,0	13,58 $\pm$ 1,8
Drehung 11—20	10,28 $\pm$ 1,0**	9,42 $\pm$ 1,2**	7,13 $\pm$ 0,6	15,40 $\pm$ 4,6
Drehung 21—30	10,03 $\pm$ 1,2**	8,60 $\pm$ 0,6**	7,20 $\pm$ 0,9	14,15 $\pm$ 1,8
Drehung 31—40	9,78 $\pm$ 0,6**	8,58 $\pm$ 0,7**	7,25 $\pm$ 1,2	17,45 $\pm$ 3,9
Drehung 41—50	10,23 $\pm$ 1,0**	8,30 $\pm$ 0,9**	7,70 $\pm$ 0,8	18,25 $\pm$ 4,9*
Drehung 51—Rest	9,73 $\pm$ 1,0**	7,87 $\pm$ 0,6**	7,00 $\pm$ 0,6	16,19 $\pm$ 2,9

* signifikant ** hochsignifikant

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Versuche mit 1,8 mg Buprenorphin.

Der Ausgangswert liegt bei drei Tieren relativ eng beieinander, während er beim vierten Tier (T 4) deutlich höher liegt.

Bei T 1 kommt es nach Injektion von Buprenorphin zu einer hochsignifikanten Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, die während der gesamten Ableitezeit bestehen bleibt. Sie ist unmittelbar nach Injektion am deutlichsten.

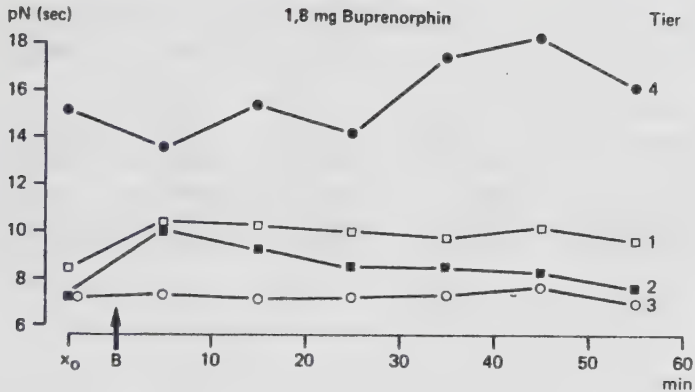
Eine hochsignifikante Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus zeigt ebenfalls T 2. Auch hier ist die Excitation initial am deutlichsten und bleibt während der gesamten Versuchsdauer nachweisbar.

Bei T 3 findet sich unter Buprenorphin keine signifikante Veränderung des postrotatorischen Nystagmus gegenüber dem Leerversuch.

Bei T 4 kommt es ebenfalls nach Gabe von Buprenorphin anfänglich zu keiner signifikanten Änderung des pN. Erst nach etwa dreißig Minuten findet sich eine leichte Verlängerung des pN. Insgesamt zeigt T 4 einen sehr instabilen postrotatorischen Nystagmus sowohl vor als auch nach Gabe des Medikamentes.

Abb. 6

Zusammenfassung der Ergebnisse mit 1,8 mg Buprenorphin



Zusammenfassung der Ergebnisse mit 1,8 mg Buprenorphin

Nach Gabe von 1,8 mg Buprenorphin zeigt sich bei zwei von vier Tieren als Ausdruck einer Excitation eine hochsignifikante Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, die initial am deutlichsten ist und während der gesamten Versuchsdauer nachweisbar bleibt.

Beim dritten Tier kommt es erst mit einer deutlichen Verzögerung zu einer leichten Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, während beim vierten Tier sich überhaupt keine Änderung des pN zeigt nach Gabe von Buprenorphin.

Tabelle 5
2,4 mg Buprenorphin (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
Leerversuch x ₀	7,22 $\pm$ 0,7	7,10 $\pm$ 0,8	4,98 $\pm$ 1,7	19,33 $\pm$ 2,2
Drehung 1-10	8,88 $\pm$ 1,3**	8,78 $\pm$ 1,2**	4,48 $\pm$ 0,8	25,95 $\pm$ 4,1**
Drehung 11-20	7,45 $\pm$ 0,9	8,05 $\pm$ 0,7**	5,13 $\pm$ 2,1	21,25 $\pm$ 3,8
Drehung 21-30	7,93 $\pm$ 1,4*	8,15 $\pm$ 0,9**	8,93 $\pm$ 1,5**	20,30 $\pm$ 3,8
Drehung 31-40	7,23 $\pm$ 0,6	7,50 $\pm$ 0,7	6,90 $\pm$ 1,1*	19,75 $\pm$ 3,9
Drehung 41-50	6,35 $\pm$ 0,8**	8,07 $\pm$ 0,3**	4,98 $\pm$ 0,9	23,78 $\pm$ 4,9**
Drehung 51-Rest	5,85 $\pm$ 0,5**	8,48 $\pm$ 0,8**	4,77 $\pm$ 1,0	19,78 $\pm$ 2,0

* signifikant ** hochsignifikant

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der Versuche mit 2,4 mg Buprenorphin.

Bei dem ersten Tier (T 1) kommt es unmittelbar nach Gabe von Buprenorphin zu einer hochsignifikanten Verlängerung des pN. Diese hochsignifikante Verlängerung zeigt sich aber nur während der ersten Minuten nach Injektion, anschließend kommt es zu einer relativ raschen Normalisierung und sekundären hochsignifikanten Abnahme der Dauer des postrotatorischen Nystagmus.

Das zweite Tier (T 2) zeigt ebenfalls nach Injektion eine deutliche Verlängerung des pN. Die Verlängerung ist initial am deutlichsten und auch nach einer Stunde noch nachweisbar.

Beim dritten Tier (T 3) bewirkt die Injektion von Buprenorphin anfänglich keine Veränderung des postrotatorischen Nystagmus.

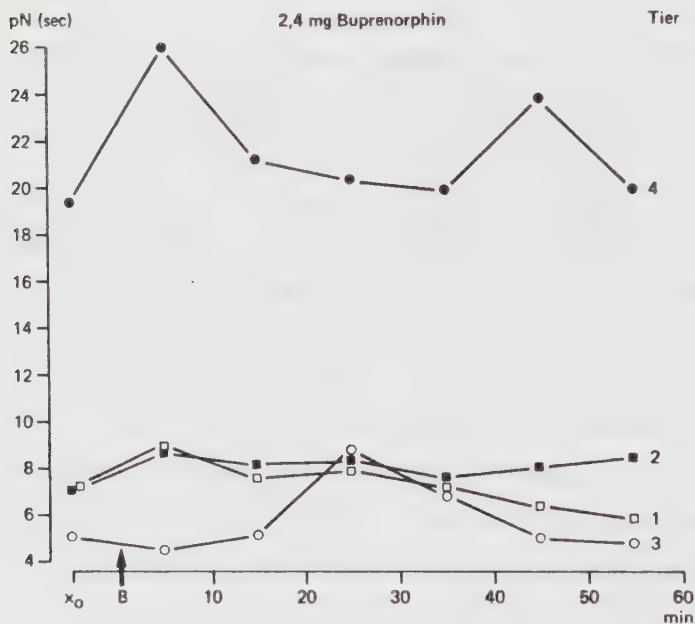
Erst nachungefähr 20 Minuten kommt es zu einer hochsignifikanten Verlängerung des pN, die aber nur relativ kurze Zeit anhält und am Ende des Versuchs nicht mehr nachweisbar ist.

Beim vierten Tier (T 4) findet sich unter Buprenorphin initial eine Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, die aber nur einige Minuten anhält, anschließend folgt eine längere Phase, in der der postrotatorische Nystagmus im Ausgangsbereich liegt.

Zwischen vierzigster und fünfzigster Minute kommt es erneut zu einer kurzfristigen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Auffallend ist bei T 4 eine große Schwankungsbreite des postrotatorischen Nystagmus, die schon im Leerversuch zu finden ist, sich aber unter Buprenorphin noch deutlicher zeigt.

Abb. 7

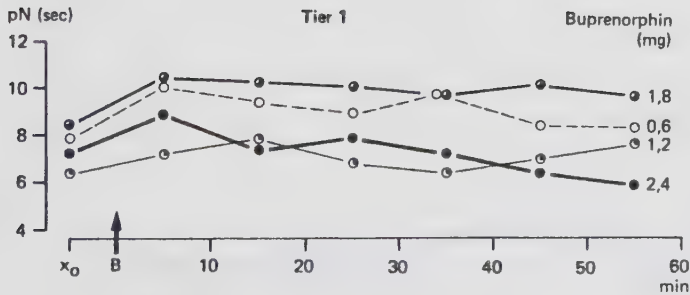
Zusammenfassung der Ergebnisse mit 2,4 mg Buprenorphin



Bei allen vier Tieren findet sich unter Buprenorphin eine Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Diese Verlängerung zeigt sich bei drei Tieren unmittelbar nach Injektion in unterschiedlicher Intensität und Dauer, während sie sich bei einem Tier erst nach ca. zwanzig Minuten einstellt. Dieses Tier zeigt anfänglich nach Gabe von Buprenorphin eine leichte Abnahme der Dauer des pN, die aber nicht signifikant ist. Ein Tier zeigt nach einer Phase der Normalisierung eine sekundäre Dämpfungsphase, ein Tier eine erneute Excitation.

Im nachfolgenden werden die Ergebnisse der Versuche mit Buprenorphin noch einmal tierindividuell zusammengefaßt, um die Dosisabhängigkeit des Buprenorphin-Effektes aufzuzeigen.

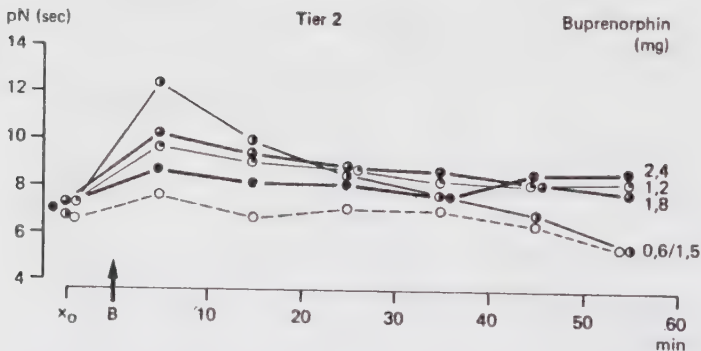
Abb. 8



Tier 1 zeigt in allen vier Dosierungen nach Gabe von Buprenorphin eine Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Die initiale Excitation unmittelbar nach Injektion zeigt sich schon bei einer Dosierung von 0,6 mg am deutlichsten. Durch Dosiserhöhung kommt es zu keiner weiteren Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Die Excitation hält lediglich länger an, am deutlichsten zeigt sich dies

in einer Dosierung von 1,8 mg. Wird die Dosis weiter erhöht auf 2,4 mg, so findet sich zwar initial noch eine leichte Excitation, die aber nicht mehr so ausgeprägt ist wie noch unter 1,8 mg und nur noch einige Minuten lang anhält. Darüber hinaus findet sich in dieser Dosierung noch eine sekundäre Dämpfungsphase, bei der die Dauer des postrotatorischen Nystagmus unter den Ausgangswert sinkt.

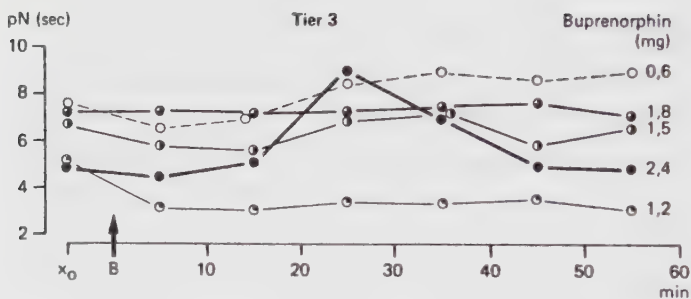
Abb. 9



Tier 2 zeigt in einer Dosierung von 0,6 mg Buprenorphin nur eine leichte Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus gegenüber dem Ausgangswert. Dosiserhöhung auf 1,2 mg hat eine deutliche excitatorische

Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus zur Folge. Die Excitation ist nicht nur deutlicher, sondern der Effekt hält auch länger an. Erhöhung der Dosis auf 1,5 mg bewirkt eine weitere Zunahme der initialen Excitation unmittelbar nach Medikamentengabe. Allerdings hält die Excitation nicht mehr so lange an wie nach 1,2 mg, sondern es kommt nach der initialen Verlängerung zu einer relativ raschen Normalisierung. Bei Dosiserhöhung auf 1,8 mg ist die Excitation nicht mehr so ausgeprägt wie unter 1,5 mg. Unter einer Dosis von 2,4 mg ist die initiale Excitation noch weniger deutlich, sie liegt nun wieder in der Größenordnung wie unter 0,6 mg. Es kommt in dieser Dosierung lediglich sekundär noch einmal zu einer leichten Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus.

Abb. 10

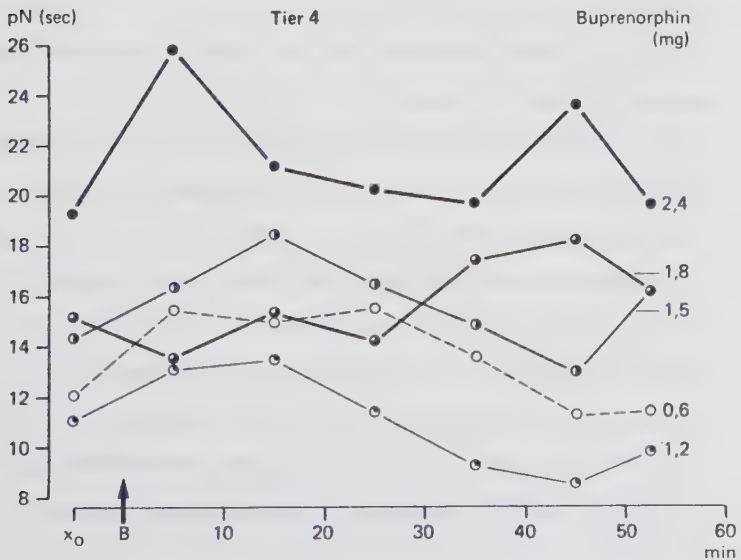


In einer Dosierung von 0,6 mg Buprenorphin zeigt Tier 3 initial eine leichte Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus, die nur kurze Zeit anhält. Durch Dosiserhöhung auf 1,2 mg nimmt die Verkürzung des pN nicht nur zu, sondern bleibt auch während der gesamten Ableitezeit nachweisbar. In der Dosis von 1,5 mg ist die initiale Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus nicht mehr so deutlich, außerdem kommt es hier wie in der Dosierung von 0,6 mg schon nach zwanzig Minuten wieder zu einer Normalisierung des pN. Unter 1,8 mg findet sich auch initial keine Dämpfung mehr. Der postrotatorische Nystagmus zeigt in dieser Dosierung während der gesamten Versuchsdauer keine signifikante Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

Unter 2,4 mg Buprenorphin kommt es initial ebenfalls zu keiner Veränderung des pN, jedoch findet sich in dieser Dosierung nun sekundär zwischen zwanzigster und dreißigster Minute nach Injektion eine deutliche Verlängerung des pN.

Tier 3 zeigt somit in niedriger Dosierung eine Dämpfung, am deutlichsten bei einer Dosierung von 1,2 mg. Bei weiterer Dosiserhöhung ist diese Verkürzung des pN nicht mehr nachweisbar. Bei einer Dosis von 2,4 mg kommt es statt dessen zu einer Excitation mit einer Verlängerung des pN, wobei sich diese Excitation erst mit einer deutlichen Latenz einstellt.

Abb. 11



Gegenüber den anderen Tieren fällt beim Tier 4 auf, daß schon die Ausgangswerte des postrotatorischen Nystagmus erheblich schwanken.

Vermutlich ist dies rassisch bedingt, da es sich bei diesem Tier um ein Albino-Kaninchen handelt. Schon HAAS (22) und SACK (57) wiesen auf die höhere intraindividuelle Varianz des pN bei dieser Rasse hin. Die Abbildung zeigt aber deutlich, daß sich der postrotatorische Nystagmus in einer Dosierung von 0,6, 1,2 und 1,5 mg ähnlich verhält. Nach Injektion von Buprenorphin kommt es bei diesen drei Dosierungen zu einer initialen Verlängerung des pN. Das Maximum der Excitation wird zwischen der zehnten und zwanzigsten Minute nach Injektion erreicht. Danach nimmt die pN-Dauer wieder kontinuierlich ab und sinkt zwischen vierzigster und fünfzigster Minute sogar zum Teil unter den Ausgangswert ab, um anschließend erneut wieder etwas anzusteigen.

Ein völlig anderes Verhalten zeigt der postrotatorische Nystagmus dagegen in einer Dosierung von 1,8 mg bzw. 2,4 mg.

Unter 1,8 mg findet sich initial keine excitatorische Verlängerung mehr. Die Werte liegen entweder im Ausgangsbereich oder sind eher sogar leicht erniedrigt. Lediglich nach ca. vierzig Minuten kommt es zu einer leichten vorübergehenden Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Bei einer Dosierung von 2,4 mg zeigt sich sowohl in den ersten Minuten nach Injektion, als auch erneut zwischen vierzigster und fünfzigster Minute nach Injektion eine nur kurz anhaltende Excitation. Dazwischen liegt eine längere Phase, in der der postrotatorische Nystagmus im Ausgangsbereich liegt.

Zusammenfassung der Versuchsreihe 1

In insgesamt 16 von 20 elektronystagmographischen Untersuchungen mit Buprenorphin in einer Dosierung von 0,6 bis 2,4 mg fand sich als Ausdruck einer Excitation eine signifikante Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Diese Excitation setzte in 14 Fällen unmittelbar nach Injektion ein und lediglich zweimal mit einer deutlichen Verzögerung.

Dreimal fand sich nach Gabe von Buprenorphin initial eine Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus im Sinne einer Dämpfung, einmal zeigte sich während der gesamten Ableitezeit keine signifikante Änderung des postrotatorischen Nystagmus gegenüber den Ausgangswerten. Mit dieser initialen Verkürzung reagierte jedoch nur eins der insgesamt fünf untersuchten Tiere. Im allgemeinen zeigte sich der Primäreffekt unmittelbar nach Injektion am deutlichsten. Das Ausmaß der Excitation war tierindividuell unterschiedlich, ebenso wie die Dauer der initialen Excitation. Während sie in acht Fällen noch nach einer Stunde nachweisbar war, zeigte sich in zwei Fällen eine nur wenige Minuten lang anhaltende initiale Excitation. Lediglich dreimal kam es im Anschluß an die anfängliche Excitation noch zu einer sekundären Dämpfung mit einer signifikanten Verkürzung des pN. Diese Dämpfung war jedoch nie so stark ausgeprägt wie die vorausgegangene Excitation.

Die Wirkung des Buprenorphins war auch deutlich abhängig von der jeweils gewählten Dosierung. Alle Tiere zeigten schon in niedriger Dosierung einen Buprenorphin-Effekt. Durch Dosiserhöhung kam es

zu einer leichten Zunahme des Primäreffektes, der zudem noch länger anhielt. Bei weiterer Dosissteigerung nahm der initiale Buprenorphin-Effekt wieder ab und die Dauer des postrotatorischen Nystagmus lag nun wieder mehr im Ausgangsbereich. Vereinzelt zeigte Buprenorphin initial in höherer Dosierung überhaupt keine Wirkung mehr auf den postrotatorischen Nystagmus oder lediglich sekundär eine gegensinnige Reaktion, wobei dieser Effekt deutlich später auftrat als die ursprüngliche Buprenorphin-Wirkung in niedriger Dosis. Interessanterweise zeigte sich dieses dosisabhängige Verhalten sowohl bei den Tieren, die initial mit einer Verlängerung des pN reagierten als auch bei dem Tier, das eine Verkürzung des pN zeigte.

Buprenorphin verursacht somit im ENG im überwiegenden Teil der Fälle eine leichte Excitation, die im Vergleich zu Pentazocin und Tilidin allerdings geringer ist. Der primäre Effekt zeigt sich schon in niedriger Dosierung deutlich und wird bei hohen Dosen teilweise oder ganz wieder aufgehoben.

Versuchsreihe 2

Dauer des postrotatorischen Nystagmus unter Naloxon

Auswertung und Darstellung der Ergebnisse erfolgen in derselben Weise wie bei Buprenorphin. Aus jeweils 10 nacheinanderfolgenden Drehungen nach Injektion von Naloxon wurde der Mittelwert bestimmt und mit dem Ausgangswert verglichen, der sich aus 20 Leerdrehungen ergab. Naloxon kam in einer Dosierung von 2,0 und 4,0 mg zur Anwendung an insgesamt fünf Tieren.

Tabelle 7
2,0 mg Naloxon (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
Leerversuch x ₀	8,75 $\pm$ 0,8	6,96 $\pm$ 0,9	7,64 $\pm$ 0,9	10,56 $\pm$ 2,4	9,55 $\pm$ 1,1
Drehung 1—10	7,09 $\pm$ 0,7**	6,25 $\pm$ 0,9*	7,65 $\pm$ 0,7	12,30 $\pm$ 1,4*	9,50 $\pm$ 1,0
Drehung 11—20	8,43 $\pm$ 1,1	5,95 $\pm$ 0,7**	8,48 $\pm$ 1,3*	10,45 $\pm$ 0,9	9,83 $\pm$ 0,9
Drehung 21—30	8,38 $\pm$ 0,8	6,35 $\pm$ 0,4*	8,40 $\pm$ 1,3	10,50 $\pm$ 2,2	10,00 $\pm$ 1,2
Drehung 31—40	7,40 $\pm$ 1,2**	6,10 $\pm$ 0,4**	8,90 $\pm$ 1,1**	10,28 $\pm$ 1,7	9,78 $\pm$ 0,7
Drehung 41—50	7,45 $\pm$ 0,5**	6,08 $\pm$ 0,86*	8,35 $\pm$ 1,3	9,48 $\pm$ 1,9	9,43 $\pm$ 1,0
Drehung 51—Rest	8,30 $\pm$ 0,6	5,89 $\pm$ 0,6**	9,63 $\pm$ 1,7**	10,36 $\pm$ 3,3	9,50 $\pm$ 0,7

* signifikant ** hochsignifikant

Abb. 12

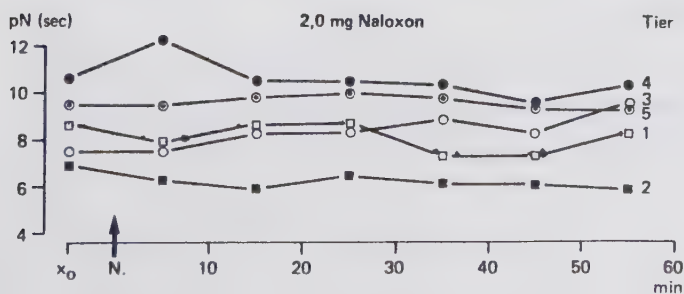


Tabelle 7 und Abbildung 12 zeigen die Ergebnisse der Versuche mit 2,0 mg Naloxon. Das erste Tier (T 1) zeigt unmittelbar nach Injektion eine leichte und nur kurze Zeit anhaltende Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus. Zwischen 11. und 30. Drehung liegen die Werte wieder im Ausgangsbereich, um anschließend erneut unter den Leerwert abzusinken.

Das zweite Tier (T 2) zeigt ebenfalls eine leichte, aber signifikante Verkürzung der Dauer des postrotatorischen Nystagmus nach Gabe von Naloxon. Diese Abnahme der pN-Dauer bleibt während der gesamten Ableitezeit nachweisbar.

Beim dritten Tier (T 3) kommt es unmittelbar nach Injektion zu keiner signifikanten Änderung des postrotatorischen Nystagmus. Erst ab 11. Drehung findet sich eine leichte Zunahme der Dauer des postrotatorischen Nystagmus, die dann während der gesamten weiteren Ableitezeit mehr oder weniger deutlich nachweisbar ist, am deutlichsten gegen Ende der Ableitung.

Das vierte Tier (T 4) zeigt nach Injektion von Naloxon eine leichte Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Diese Verlängerung hält jedoch nur einige Minuten lang an, anschließend liegt die Dauer des postrotatorischen Nystagmus die gesamte Ableitezeit über wieder im Bereich des Ausgangswertes.

Das fünfte Tier (T 5) zeigt nach Gabe von Naloxon keine signifikante Änderung des postrotatorischen Nystagmus gegenüber dem Ausgangswert der Leerdrehungen. Die Dauer des pN wird durch Naloxon nicht beeinflusst.

Tabelle 8
4,0 mg Naloxon (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

	T ₂	T ₃	T ₄
Leerversuch x ₀	7,09 $\pm$ 1,5	6,16 $\pm$ 1,1	21,18 $\pm$ 5,1
Drehung 1—10	5,45 $\pm$ 1,2**	6,98 $\pm$ 1,5	18,08 $\pm$ 2,4
Drehung 11—20	5,80 $\pm$ 1,0*	5,43 $\pm$ 1,4	20,20 $\pm$ 2,9
Drehung 21—30	6,53 $\pm$ 0,6	6,20 $\pm$ 0,9	18,78 $\pm$ 1,5
Drehung 31—40	6,55 $\pm$ 1,3	5,38 $\pm$ 0,6*	20,70 $\pm$ 3,3
Drehung 41—50	6,65 $\pm$ 0,9	4,78 $\pm$ 0,8**	21,15 $\pm$ 3,1
Drehung 51—Rest	6,55 $\pm$ 0,9	4,67 $\pm$ 0,9**	—

* signifikant ** hochsignifikant

Abb. 13

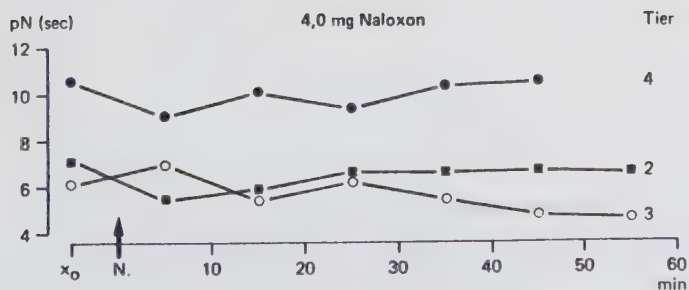


Tabelle 8 und Abbildung 13 zeigen die Ergebnisse der Versuche mit 4,0 mg Naloxon.

Das erste Tier (T 2) zeigt nach Injektion von Naloxon eine Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus. Diese Abnahme der Dauer des postrotatorischen Nystagmus nach Injektion ist während der gesamten Ableitungszeit nachweisbar, signifikant ist diese Verkürzung jedoch nur während der ersten 20. Drehungen nach Injektion.

Beim zweiten Tier (T 3) kommt es ebenfalls zu einer leichten Abnahme der Dauer des postrotatorischen Nystagmus, die aber verzögert einsetzt und erst zwischen 30. und 40. Drehung signifikant wird und ihr Maximum am Ende der Ableitungszeit erreicht.

Beim dritten Tier (T 4) führt die Injektion von Naloxon zu keiner signifikanten Änderung der Dauer des postrotatorischen Nystagmus während der gesamten Ableitungszeit. Insgesamt ist die Dauer des postrotatorischen Nystagmus jedoch nach Injektion etwas kürzer als vor Injektion. Schon im Leerversuch finden sich jedoch bei diesem Tier deutliche Schwankungen in der Dauer des postrotatorischen Nystagmus, was sich in der hohen Standardabweichung niederschlägt.

Zusammenfassung der Versuchsreihe 2

Faßt man die Ergebnisse aller 8 Versuche mit Naloxon zusammen, so zeigt Naloxon insgesamt nur einen geringen Effekt auf die Dauer des postrotatorischen Nystagmus. Von fünf Tieren, die 2,0 mg Naloxon erhielten, zeigen zwei keine eindeutige Reaktion unter Naloxon.

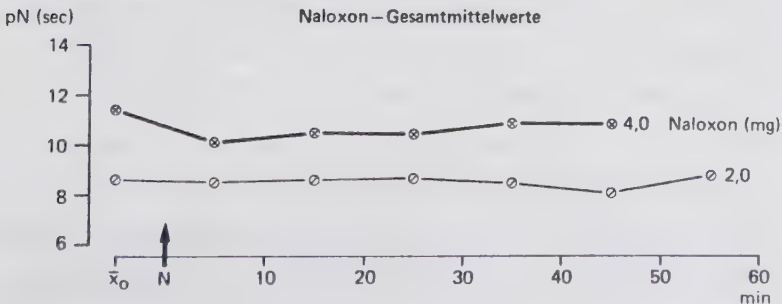
Bei zwei Tieren kommt es zu einer leichten Dämpfung mit einer

Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus, während ein Tier eine leichte Excitation mit Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus nach Gabe von Naloxon zeigt. Trotz Dosiserhöhung auf 4,0 mg zeigt ein Tier weiterhin keine eindeutige Reaktion auf Naloxon und findet sich beim zweiten Tier unverändert eine leichte Dämpfung wie schon unter 2,0 mg Naloxon. Lediglich beim dritten Tier hat die Dosiserhöhung eine zusätzliche Wirkung zur Folge. Während dieses Tier (T 3) unter 2,0 mg Naloxon noch ein leichte Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus gezeigt hat, kommt es unter 4,0 mg Naloxon zu einer Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus.

Bei 8 Versuchen mit Naloxon zeigt sich somit im ENG viermal eine leichte Dämpfung mit Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus, dreimal keine sichere Reaktion und lediglich einmal eine geringe Excitation mit Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus.

Die insgesamt sehr geringe Wirkung des Naloxon auf den postrotatorischen Nystagmus zeigt sich auch in der folgenden Abbildung 14, in der noch einmal die Ergebnisse aller Versuche mit Naloxon zusammengefaßt wurden.

Abb. 14



Aufgezeichnet sind die Gesamtmittelwerte aller fünf bzw. drei Tiere aus den Versuchen mit 2,0 mg und 4,0 mg Naloxon. Während Naloxon in der niedrigen Dosierung von 2,0 mg überhaupt keine Änderung des pN erkennen läßt, kommt es in der hohen Dosierung von 4,0 mg Naloxon zu einer leichten Verkürzung des pN.

Naloxon hat demnach verglichen mit Buprenorphin eine wesentlich geringere Wirkung auf den postrotatorischen Nystagmus. Der direkte Vergleich der Tiere, die sowohl Naloxon als auch Buprenorphin erhielten, zeigt darüber hinaus, daß in keinem einzigen Fall Buprenorphin und Naloxon eine gleichsinnige Wirkung auf den postrotatorischen Nystagmus besitzen. So findet sich bei dem Tier 1 unter Buprenorphin in allen Dosierungen eine Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, während es unter Naloxon zu einer Verkürzung kommt. Beim Tier 2 bewirkt Buprenorphin in allen Dosierungen eine Excitation, während Naloxon in beiden Dosierungen eine Dämpfung mit Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus zur Folge hat. Das Tier 3 zeigt unter Buprenorphin in niedriger Dosierung initial eine Dämpfung, die durch Dosiserhöhung aufgehoben wird. Ein nahezu spiegelbildliches Verhalten zeigt dieses Tier unter Naloxon. Hier kommt es in niedriger Dosierung initial zu einer leichten Excitation, während es in einer höheren Dosierung zu einer "sekundären" Dämpfung mit Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus kommt. Während das Tier 4 unter Naloxon in beiden Dosierungen keine eindeutige Veränderung des postrotatorischen Nystagmus zeigt, kommt es unter Buprenorphin zu einer excitatorischen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, wobei das Ausmaß der Excitation dosisabhängig ist. Beim Tier 5 kommt es unter 1,5 mg Buprenorphin zu einer leichten Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, während 2,0 mg Naloxon keine Änderung des postrotatorischen Nystagmus bewirken.

Versuchsreihe 3

Dauer des postrotatorischen Nystagmus unter Buprenorphin und Naloxon.

Die Versuche erfolgten an jeweils 3 Tieren (T 2, T 4, T 5).

In den Tabellen ist die Dauer des postrotatorischen Nystagmus in Sekunden angegeben. $\bar{X}_0$ gibt den Leermittelwert einschließlich einfacher Standardabweichung an, der aus jeweils 20 Leerdrehungen ohne Medikamente bestimmt wurde. Dem Leermittelwert gegenüber gestellt sind die Mittelwerte aus den Drehungen nach Gabe der Substanzen. Entsprechend der Versuchsanordnung (zuerst die Injektion von Buprenorphin, danach 5 Drehungen unter Buprenorphin allein, dann zusätzliche Injektion von Naloxon) ergibt sich der erste Mittelwert aus nur 5 Drehungen, während die nachfolgenden Mittelwerte aus jeweils 10 Drehungen bestimmt wurden. Die Signifikanz der Mittelwerte unter Medikamente gegen den Leerwert wurde mittels T-Test berechnet.

In den Abbildungen ist auf der Ordinate die Dauer des postrotatorischen Nystagmus in Sekunden und der Abszisse die Versuchsdauer in Minuten angegeben. Die Pfeile entsprechen dem Zeitpunkt der Injektion von Buprenorphin bzw. Naloxon. Aufgetragen sind die Mittelwerte einschließlich Ausgangswert entsprechend den Tabellen.

Tabelle 9
1,5 mg Buprenorphin und 0,4 mg Naloxon
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

	T ₂	T ₄	T ₅
Leerversuch x ₀	3,95 $\pm$ 0,7	18,89 $\pm$ 2,9	9,81 $\pm$ 1,2
Drehung 1-5	7,40 $\pm$ 1,5**	23,80 $\pm$ 4,0*	10,44 $\pm$ 1,0
Drehung 6-15	5,98 $\pm$ 0,8**	19,03 $\pm$ 3,5	9,10 $\pm$ 0,9
Drehung 16-25	6,03 $\pm$ 1,0**	15,10 $\pm$ 1,5**	8,90 $\pm$ 0,5*
Drehung 26-35	5,70 $\pm$ 1,1**	17,58 $\pm$ 2,4	8,85 $\pm$ 1,0*
Drehung 36-45	5,38 $\pm$ 0,7**	17,98 $\pm$ 2,7	7,88 $\pm$ 0,9**
Drehung 46-55	5,18 $\pm$ 0,9**	19,95 $\pm$ 1,3	8,10 $\pm$ 0,8**
Drehung 56-Rest	5,95 $\pm$ 0,9**	17,58 $\pm$ 1,4	7,29 $\pm$ 0,6**

* signifikant ** hochsignifikant

Abb. 15

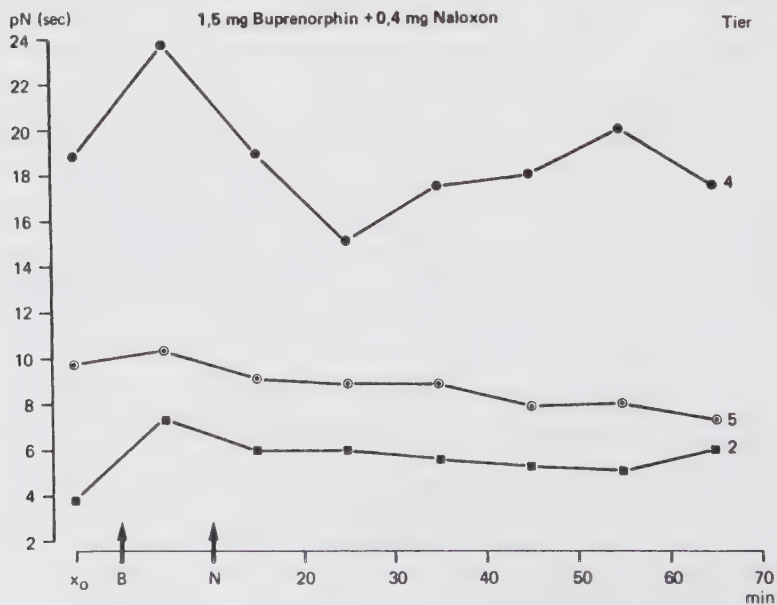


Tabelle 9 und Abbildung 15 zeigen die Ergebnisse der Versuche mit 1,5 mg Buprenorphin und 0,4 mg Naloxon.

Das Tier T 2 zeigt nach Gabe von Buprenorphin eine deutliche Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Diese Verlängerung ist während der gesamten Ableitzezeit hochsignifikant nachweisbar. Das Maximum wird dabei initial unmittelbar nach Gabe von Buprenorphin erreicht. Nach Injektion von Naloxon zeigt der postrotatorische Nystagmus insgesamt nur sehr geringe Schwankungen.

Bei T4 kommt es nach Gabe von Buprenorphinebenfalls zu einer deutlichen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Diese Verlängerung ist jedoch nur unmittelbar nach Injektion von Buprenorphin nachweisbar. Dieser Phase schließt sich unmittelbar eine Phase mit einer Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus unter den Ausgangswert an. Auch diese Phase hält nur kurz an und etwa 25 Minuten nach Injektion von Buprenorphin liegen die Werte insgesamt wieder im Ausgangsbereich. Der postrotatorische Nystagmus ist schon während der Leerversuche recht instabil und bleibt es auch nach Gabe von Buprenorphin bzw. Naloxon.

Bei T 5 kommt es anfänglich unter Buprenorphin zu einer leichten, aber nicht signifikanten Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Nach Gabe von Naloxon kommt es aber6. Drehung zu einer kontinuierlichen leichten Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus, am deutlichsten gegen Ende der Ableitung.

Tabelle 10
1,5 mg Buprenorphin und 0,8 mg Naloxon
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

	T ₂	T ₄	T ₅
Leerversuch x ₀	3,89 $\pm$ 1,0	15,06 $\pm$ 3,3	8,89 $\pm$ 0,8
Drehung 1-5	5,76 $\pm$ 1,0*	20,50 $\pm$ 0,8*	8,55 $\pm$ 1,3
Drehung 6-15	5,33 $\pm$ 1,2*	21,00 $\pm$ 4,5**	7,93 $\pm$ 0,6*
Drehung 16-25	6,08 $\pm$ 0,8**	24,48 $\pm$ 3,5**	7,63 $\pm$ 0,7**
Drehung 26-35	5,78 $\pm$ 0,6**	22,68 $\pm$ 3,6**	8,40 $\pm$ 1,0
Drehung 36-45	4,95 $\pm$ 1,0*	23,23 $\pm$ 3,3**	8,23 $\pm$ 0,7*
Drehung 46-55	5,53 $\pm$ 1,0**	27,25 $\pm$ 2,8**	7,88 $\pm$ 0,6*
Drehung 56-Rest	5,10 $\pm$ 0,8*	26,04 $\pm$ 4,5**	8,75 $\pm$ 0,78

* signifikant ** hochsignifikant

Abb. 16

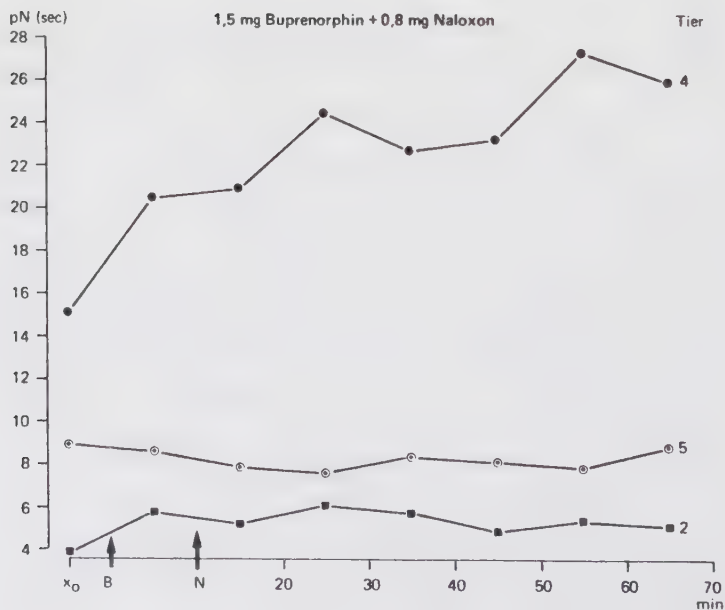


Tabelle 10 und Abbildung 16 zeigen die Ergebnisse der Versuche mit 1,5 mg Buprenorphin und 0,8 mg Naloxon.

T2 zeigt unter Gabe von Buprenorphin und Naloxon eine leichte, aber signifikante Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus verglichen mit dem Ausgangswert. Diese Verlängerung ist schon initial nach Gabe von Buprenorphin nachweisbar und bleibt dann auch unter der zusätzlichen Gabe von Naloxon im wesentlichen unverändert bestehen.

Bei T4 kommt es schon nach Gabe von Buprenorphin zu einer deutlichen und signifikanten Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Diese Verlängerung nimmt nach Gabe von Naloxon noch deutlich und kontinuierlich zu und erreicht ihr Maximum zwischen 46. und 55. Drehung.

Bei T5 kommt es unmittelbar nach Gabe von Buprenorphin zu keiner signifikanten Veränderung des postrotatorischen Nystagmus. Erst nach Injektion von Naloxon findet sich eine leichte Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus, die mehr oder weniger deutlich bis zur 55. Drehung anhält. Gegen Ende der Ableitezeit liegt der postrotatorische Nystagmus jedoch wieder im Bereich des Ausgangswertes.

Tabelle 11
1,5 mg Buprenorphin und 1,6 mg Naloxon
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

	T_2	T_4	T_5
Leerversuch x_0	$3,45 \pm 0,8$	$20,03 \pm 4,0$	$8,93 \pm 1,7$
Drehung 1-5	$4,04 \pm 0,2$	$33,85 \pm 5,1^{**}$	$7,95 \pm 1,6$
Drehung 6-15	$4,23 \pm 1,1^*$	$31,48 \pm 4,7^{**}$	$7,45 \pm 0,8^*$
Drehung 16-25	$3,68 \pm 0,5$	$32,30 \pm 5,6^{**}$	$8,25 \pm 1,2$
Drehung 26-35	$3,15 \pm 0,8$	$33,05 \pm 5,1^{**}$	$7,75 \pm 0,9^*$
Drehung 36-45	$3,43 \pm 0,7$	$31,65 \pm 7,1^{**}$	$7,23 \pm 0,8^*$
Drehung 46-55	$3,75 \pm 0,8$	$31,50 \pm 4,8^{**}$	$6,85 \pm 0,6^{**}$
Drehung 56-Rest	$3,72 \pm 0,7$		$7,08 \pm 0,8^*$

* signifikant ** hochsignifikant

Abb. 17

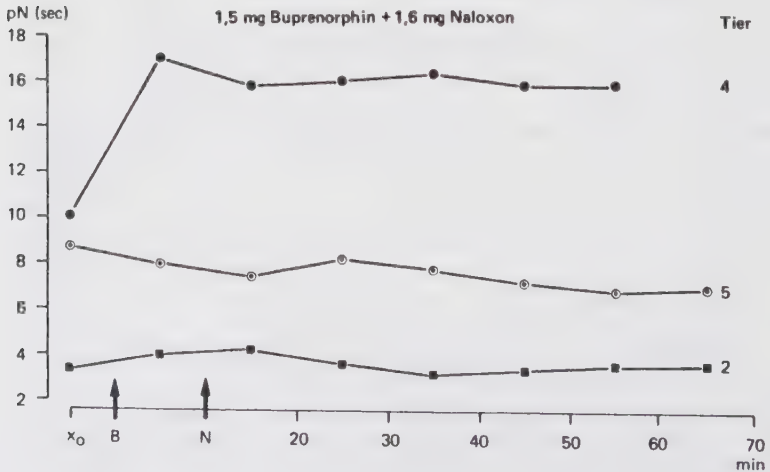


Tabelle 11 und Abbildung 17 zeigen die Ergebnisse der Versuche mit 1,5 mg Buprenorphin und 1,6 mg Naloxon.

Bei T2 kommt es unter Gabe von Buprenorphin lediglich zu einer geringen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Nach Injektion von Naloxon nimmt die Verlängerung noch etwas zu. Der pN bleibt aber lediglich zwischen der 6. und 15. Drehung signifikant erhöht gegenüber dem Ausgangswert. Anschließend liegt die Dauer des postrotatorischen Nystagmus wieder im Normbereich. Insgesamt ändert sich die Dauer des pN jedoch sowohl unter Buprenorphin als auch unter Naloxon nur geringfügig.

Demgegenüber zeigt T4 schon unmittelbar nach Injektion von Buprenorphin eine sehr ausgeprägte Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, die auch nach Gabe von Naloxon unverändert die ganze Ableitezeit über anhält.

Bei T5 kommt es schon nach Gabe von Buprenorphin zu einer leichten, allerdings noch nicht signifikanten Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus. Diese Verkürzung nimmt nach Gabe von Naloxon noch weiter zu und erreicht ihr Maximum zwischen 56. und 60. Minute. Insgesamt ist die Verkürzung jedoch nicht sehr ausgeprägt.

Um den Einfluß der zusätzlichen Gabe von Naloxon noch besser bestimmen zu können, verglichen wir das Verhalten des pN bei den Tieren, die sowohl 1,5 mg Buprenorphin allein als auch in der Kombination mit Naloxon erhielten (siehe entspr. Abb. 5, 15, 16, 17).

Bei T2 verhindert Naloxon in einer Dosis von 0,4 und 0,8 mg die Rückbildung der excitatorischen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus.

Während es bei alleiniger Gabe von 1,5 mg Buprenorphin nur initial zu einer Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus kommt, bleibt unter Naloxon diese Verlängerung während der gesamten Ableitezeit nachweisbar. Dieser Effekt ist in der Dosierung von 1,6 mg Naloxon nicht mehr nachweisbar, allerdings findet sich auch hier initial unter Buprenorphin keine signifikante Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Die Ursache dieser fehlenden initialen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus blieb unklar.

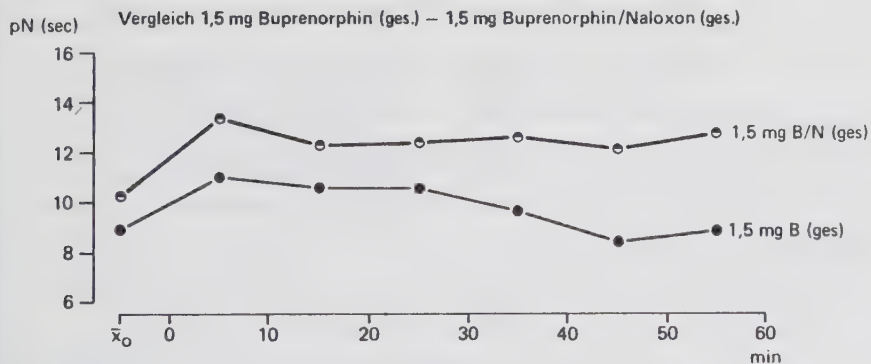
Bei T4 verhindert die zusätzliche Gabe von Naloxon nicht nur die Normalisierung der durch Buprenorphin hervorgerufenen excitatorischen initialen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, sondern es kommt darüber hinaus noch zu einer deutlichen Zunahme des postrotatorischen Nystagmus. Dieser Naloxon-Effekt ist offensichtlich dosisabhängig, denn er zeigt sich noch nicht in einer Dosierung von 0,4 mg. Hier findet sich ähnlich wie im Versuch mit Buprenorphin allein nur eine Excitation. Naloxon in einer Dosierung von 0,8 mg und 1,6 mg zusätzlich zu 1,5 mg Buprenorphin gegeben hat jedoch zur Folge, daß der primäre Buprenorphin-Effekt länger anhält.

Bei T5 zeigt sich unter Buprenorphin allein eine leichte, aber signifikante Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus und unter Naloxon allein keine eindeutige Reaktion. In den Kombinationsversuchen mit Buprenorphin und Naloxon kommt es dagegen in allen drei Dosierungen zu einer Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus, die erst signifikant nach Injektion von Naloxon einsetzt. Im Gegensatz zum Versuch mit 1,5 mg Buprenorphin allein findet sich jedoch in allen drei Kombinations-Versuchen initial keine Verlängerung des

postratatorischen Nystagmus. Möglicherweise wurde Naloxon bei diesem Tier zu früh injiziert, bevor sich der eigentliche Buprenorphin-Effekt ausbilden konnte. Wie schon bei den anderen beiden Tieren fällt aber auch bei T5 auf, daß der postrotatorische Nystagmus durch die zusätzliche Gabe von Naloxon deutlich stabilisiert wird und geringere Schwankungen zeigt als unter Buprenorphin allein.

In der nachfolgenden Abbildung sind noch einmal die Ergebnisse aller Versuche mit 1,5 mg Buprenorphin bzw. der Kombination aus Buprenorphin und Naloxon zusammengefaßt.

Abb. 18



Die obere Kurve zeigt die Gesamtmittelwerte aller Kombinationsversuche, die untere Kurve zeigt die Mittelwerte aller Versuche mit 1,5 mg Buprenorphin allein.

Es zeigt sich auch hier, daß die zusätzliche Gabe von Naloxon zu Buprenorphin die Rückbildung der excitatorischen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus verhindert. Der pN bleibt unter der Kombination von Buprenorphin und Naloxon während der gesamten Ableitezeit verlängert, während er sich unter Buprenorphin allein nach einer initialen Verlängerung wieder normalisiert. Allerdings muß einschränkend darauf hingewiesen werden, daß in den Kombinationsversuchen die hohen Werte des Tieres T4 im wesentlichen auch die Mittelwertskurve bestimmen. Ohne das Tier T4 wären die Unterschiede nicht so gravierend.

Naloxon hat aber offensichtlich eine stabilisierende Wirkung auf die Dauer des pN unter Buprenorphin. Im Einzelfall kommt es durch die zusätzliche Gabe von Naloxon zudem zu einer additiven Wirkung mit Verlängerung des pN. Naloxon zeigt somit gegenüber Buprenorphin im ENG eine synergistische und keine antagonistische Wirkung.

Versuchsreihe 4

Dauer des postrotatorischen Nystagmus unter Buprenorphin und Tilidin.

Es erfolgten insgesamt vier Versuche an zwei Tieren (T8, T9).

Die Auswertung und Darstellung der Ergebnisse erfolgte in derselben Weise wie in der Versuchsreihe 3 mit Buprenorphin und Naloxon.

Tabelle 12
1,2 mg Buprenorphin und 12,5 mg Tilidin
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

	T ₈	T ₉
Leerversuch x ₀	7,84 $\pm$ 0,6	10,48 $\pm$ 0,9
Drehung 1–5	8,50 $\pm$ 0,5*	10,90 $\pm$ 1,0
Drehung 6–15	9,75 $\pm$ 0,8**	10,70 $\pm$ 0,8
Drehung 16–25	9,20 $\pm$ 0,5**	10,83 $\pm$ 1,1
Drehung 26–35	9,60 $\pm$ 1,0**	9,95 $\pm$ 1,1
Drehung 36–Rest	9,10 $\pm$ 1,2*	

* signifikant ** hochsignifikant

Abb. 19

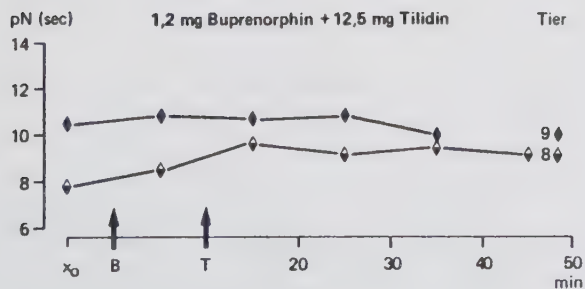


Tabelle 12 und Abbildung 19 zeigen die Ergebnisse der Versuche mit 1,2 mg Buprenorphin und 12,5 mg Tilidin.

T8 zeigt nach Gabe von Buprenorphin eine leichte, aber signifikante Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Nach zusätzlicher Gabe von Tilidin nimmt die Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus noch etwas zu und bleibt dann während der gesamten Ableitezeit nachweisbar, wobei die pN-Dauer sehr stabil ist. Das Maximum der Verlängerung wird unmittelbar nach Injektion von Tilidin erreicht.

Bei T9 kommt es nach Gabe von Buprenorphin lediglich zu einer minimalen, aber nicht signifikanten Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Auch durch die zusätzliche Gabe von Tilidin ändert sich die Dauer des postrotatorischen Nystagmus nicht. Der pN bleibt während der gesamten Ableitezeit ziemlich konstant.

Tabelle 13
1,2 mg Buprenorphin und 25 mg Tilidin
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

	T_8	T_9
Leerversuch x_0	$7,67 \pm 0,4$	$10,36 \pm 1,5$
Drehung 1–5	$8,55 \pm 1,0^*$	$11,50 \pm 1,0$
Drehung 6–15	$10,55 \pm 1,9^{**}$	$9,68 \pm 0,5$
Drehung 16–25	$9,95 \pm 0,8^{**}$	$9,98 \pm 0,9$
Drehung 26–35	$10,28 \pm 0,9^{**}$	$10,28 \pm 1,2$
Drehung 36–Rest	$10,56 \pm 1,1^{**}$	

* signifikant ** hochsignifikant

Abb. 20

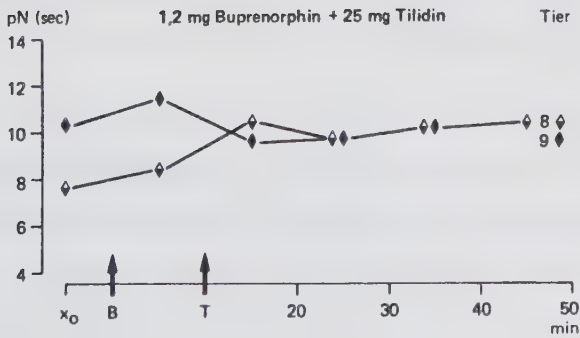


Tabelle 13 und Abbildung 2o zeigen die Ergebnisse der Versuche mit 1,2 mg Buprenorphin und 25 mg Tilidin.

Bei T8 kommt es nach Gabe von Buprenorphin zu einer leichten, aber signifikanten Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Nach zusätzlicher Injektion von Tilidin nimmt die Dauer des postrotatorischen Nystagmus noch deutlich zu, wobei das Maximum der Verlängerung unmittelbar nach Gabe von Tilidin erreicht wurde. Anschließend bleibt die Dauer des postrotatorischen Nystagmus relativ stabil und hochsignifikant verlängert gegenüber dem Ausgangswert.

Das T9 zeigt nach Gabe von Buprenorphin gleichfalls eine leichte, aber nicht signifikante Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Nach Gabe von Tilidin nimmt die Dauer des postrotatorischen Nystagmus wieder ab und liegt zeitweilig sogar unter dem Ausgangswert.

Insgesamt zeigt sich jedoch weder unter Buprenorphin, noch nach Gabe von Tilidin eine signifikante Änderung des postrotatorischen Nystagmus gegenüber den Drehungen ohne Medikamente.

Um den Einfluß des Tilidins auf das Buprenorphin aufzuzeigen, verglichen wir das Verhalten des pN unter 1,2 mg Buprenorphin allein mit den Ergebnissen der Kombination Buprenorphin und Tilidin.

Abb. 21

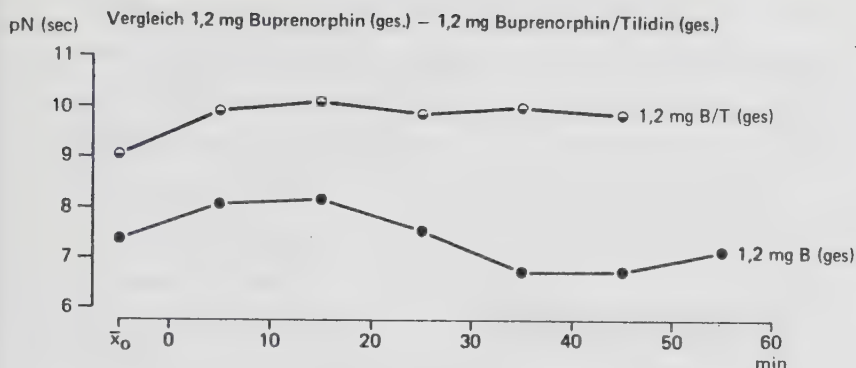


Abbildung 21 zeigt diesen Vergleich. Die obere Kurve zeigt die Mittelwerte aller Versuche mit der Kombination von Buprenorphin und Tilidin. In der unteren Kurve sind die gemittelten Werte aller Versuche mit 1,2 mg Buprenorphin aufgezeichnet. Dabei zeigt sich deutlich das unterschiedliche Verhalten des postrotatorischen Nystagmus. Während es unter Buprenorphin allein nur zu einer vorübergehenden leichten excitatorischen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus kommt, bleibt diese excitatorische Verlängerung unter Buprenorphin und Tilidin während der gesamten Ableitezeit nachweisbar. Tilidin verhindert offensichtlich die Normalisierung der durch Buprenorphin hervorgerufenen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Tilidin zeigt demnach gegenüber Buprenorphin einen synergistischen Effekt und verhält sich damit ähnlich wie Naloxon.

Versuchsreihe 5

Dauer des postrotatorischen Nystagmus unter Buprenorphin und Fentanyl.

Versuchsanordnung, Auswertung und Darstellung der Ergebnisse erfolgen in der selben Weise wie bei der Versuchsreihe 3 und 4.

Es erfolgten insgesamt drei Versuche an drei Tieren.

Tabelle 14
1,2 mg Buprenorphin und 0,1 mg Fentanyl
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

	T_8	T_9	T_{10}
Leerversuch x_0	$9,45 \pm 0,9$	$10,70 \pm 1,2$	$9,24 \pm 1,8$
Drehung 1-5	$10,05 \pm 0,9$	$11,11 \pm 0,7$	$18,30 \pm 3,6^{**}$
Drehung 6-15	$10,20 \pm 2,1$	$11,55 \pm 0,8$	$17,38 \pm 3,4^{**}$
Drehung 16-25	$9,65 \pm 0,9$	$10,00 \pm 1,1$	$15,63 \pm 2,5^{**}$
Drehung 26-Rest	$9,54 \pm 0,5$	$9,90 \pm 0,8$	$15,31 \pm 1,0^{**}$

* signifikant ** hochsignifikant

Abb. 22

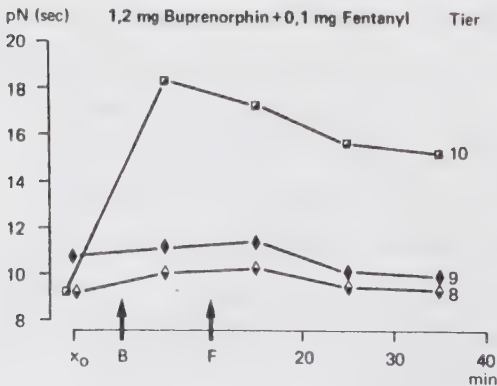


Tabelle 14 und Abbildung 22 zeigen die Ergebnisse der Versuche mit 1,2 mg Buprenorphin und 0,1 mg Fentanyl.

Das Tier T8 zeigt nach Gabe von 1,2 mg Buprenorphin eine leichte, aber nicht signifikante Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Diese leichte Verlängerung bleibt auch nach Gabe von Fentanyl noch nachweisbar, aber schon nach der 15. Drehung nimmt die pN-Zeit wieder ab. Insgesamt findet sich aber weder nach Gabe von Buprenorphin noch nach zusätzlicher Gabe von Fentanyl eine signifikante Veränderung des postrotatorischen Nystagmus.

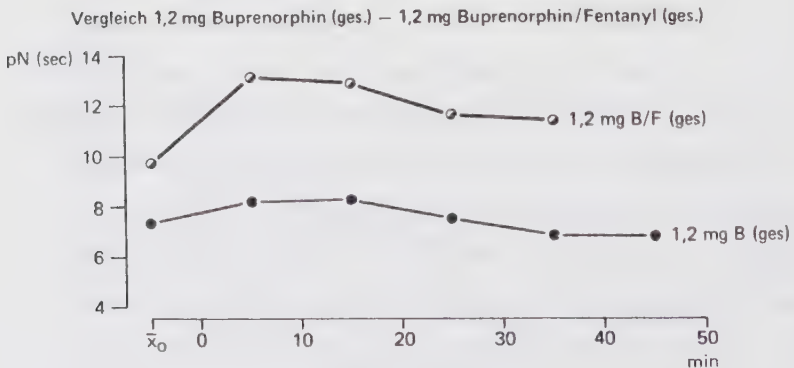
Beim Tier T9 kommt es schon nach Injektion von Buprenorphin zu einer leichten, aber nur vorübergehenden Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Ca. 15 bis 20 Minuten nach Injektion von Buprenorphin liegt die Dauer des postrotatorischen Nystagmus wieder im Ausgangsbereich. Eine entscheidende Befundänderung durch die zusätzliche Gabe von Fentanyl läßt sich nicht erkennen. Insgesamt sind die Veränderungen des pN unter Buprenorphin und Fentanyl jedoch nur gering und nicht signifikant.

Beim Tier T4 kommt es schon unmittelbar nach Injektion von Buprenorphin zu einer sehr deutlichen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Diese Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus ist während der gesamten Ableitezeit nachweisbar, wobei das Maximum unmittelbar nach Injektion von Buprenorphin erreicht wird. Danach nimmt die pN-Zeit wieder kontinuierlich ab, auch nach zusätzlicher Gabe von Fentanyl.

Ein Vergleich der drei Versuche zeigt, daß es bei allen drei Tieren schon nach Gabe von Buprenorphin zu einer Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus kommt, die allerdings nur bei einem Tier signifikant ist gegenüber dem Leerversuch. Nach dieser initialen Excitation kommt es zu einer allmählichen Normalisierung. Die zusätzliche Gabe von Fentanyl scheint keinen weiteren Einfluß auf den postrotatorischen Nystagmus zu haben. Dies zeigt sich auch im Vergleich mit den Versuchen unter alleiniger Gabe von 1,2 mg Buprenorphin.

In der nachfolgenden Abbildung wurden zu diesem Vergleich die Mittelwerte aller Versuche mit 1,2 mg Buprenorphin bestimmt und den Mittelwerten aller Versuche der Kombinationen aus Buprenorphin und Fentanyl gegenüber gestellt.

Abb. 23

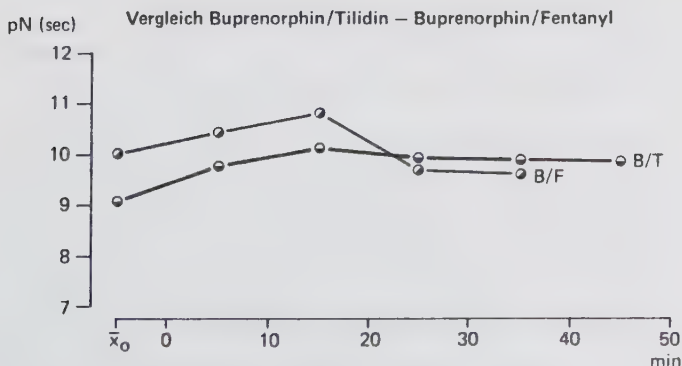


Dabei zeigt sich ein nahezu identischer Kurvenverlauf, abgesehen von der initial deutlicheren Excitation in den Kombinationsversuchen, die aber auf eine stärkere Buprenorphinwirkung bei diesen Versuchen zurück geht und nicht Folge der zusätzlichen Gabe von Fentanyl ist.

Fentanyl zeigt offensichtlich gegenüber Buprenorphin keinerlei Wirkung im ENG. Dies läßt sich auch im direkten Tierversgleich nachweisen, wenn man das Verhalten der Tiere T8 und T9 unter der Kombination von Buprenorphin und Fentanyl mit dem unter der Kombination von Buprenorphin und Tilidin vergleicht.

Die Ergebnisse dieses Vergleichs zeigt Abbildung 24, in der die gemittelten Werte der Versuche mit Buprenorphin/Tilidin denen der Versuche Buprenorphin/Fentanyl gegenübergestellt sind.

Abb. 24



Während Tilidin die Normalisierung der durch Buprenorphin hervorgerufenen Excitation verhindert, zeigt Fentanyl keine Wirkung, sondern es kommt nach ca. 20 Minuten zu einer Normalisierung des Buprenorphin-Effektes, wie es auch unter Buprenorphin allein erfolgen würde.

Fentanyl zeigt somit gegenüber Buprenorphin elektronystagmographisch weder einen synergistischen noch antagonistischen Effekt und unterscheidet sich hierin sowohl von Tilidin als auch Naloxon.

D. Diskussion

Durch die Einführung von Opiaten in die Anaesthesie und die zunehmende Tendenz zur elektroencephalographischen Überwachung während der chirurgischen Interventionen rückten die Untersuchungen der neurophysiologischen Überprüfungen der Opiate stärker in den Vordergrund.

So zeigten 1962 De CASTRO und MUNDELEER erstmals EEG-Kurven, in denen kurz nach Injektion von Fentanyl hochamplitudige δ -Wellen auftraten (5). Später deuteten KUBICKI und Mitarb. diesen Effekt als Ausdruck einer vorübergehenden narkotischen Wirkung des Fentanyls (47, 49). Sie wiesen nach, daß in dieser initialen δ -Phase ohne Schmerzen intubiert und die Magensonde gelegt werden konnte; weder akustische noch somalgetische Reize lösten eine Desynchronisation im EEG aus (46, 47).

Weitere Untersuchungen ergaben, daß zwischen der analgetischen Potenz der Opiate und der Stärke der EEG-Veränderungen offensichtlich gewisse Korrelationen bestehen, was mit der funktionellen Verwandtschaft der Zentren für die Schmerzidentifikation mit der aufsteigenden aktivierenden mesencephalen Reticularis erklärt wurde (45). Unterstützt wurden diese Vorstellungen durch die Arbeiten von Mc KENZIE und BEECHY, die nachweisen konnten, daß Morphin und Pethidin die Reizleitung vom Mesencephalon zu den hippokampalen Abschnitten des limbischen Systems blockieren,

jedoch nicht die Weiterleitung der Schmerzimpulse zum Cortex und auch nicht die Aktivität des Hippokampus selbst (39, 40). Allein die klinischen Nebenwirkungen der Opiate ließen vermuten, daß sich der Angriffspunkt der Opiate nicht auf eine umschriebene Region im zentralen Nervensystem beschränkt. So wiesen CHARPENTIER 1964 und HOFFMEISTER 1968 nach, daß durch Morphin auf verschiedenen Ebenen des Stammhirns integrierte Schmerzreaktionen gehemmt werden können (10, 29). Befunde von TSOU und JANG wiesen auf die diencephalen, periventikulären Strukturen als einen Wirkungs-ort hin (67), während die Untersuchungen der Arbeitsgruppe um HERZ, ALBUS und TECEMACHER ergaben, daß weiter kaudal im Bereich der Rautengrube und des 4. Ventrikels gelegenen Kerngebieten eine wichtigere Bedeutung zukäme als dem rostralem Hirnstamm (1, 28, 66).

Elektrophysiologisch markiert sich die meso-diencephale Wirkung der Morphinderivate eindeutig im EEG. Der Einfluß auf den unteren Hirnstamm läßt sich dagegen recht gut elektronystagmographisch nachweisen. So wurde schon 1960 von WALDECKER eine deutliche Dämpfung des Nystagmus unter Pethidin beschrieben (68). 1971 zeigte dann HAAS, daß der postrotatorische Nystagmus (pN) ein ausgezeichneter Parameter zum Nachweis dämpfender und erregender Effekte der Opioide auf den unteren Hirnstamm ist. (22. 24).

Nach neurophysiologischen und auch klinisch-pharmakologischen Gesichtspunkten lassen sich die Morphinderivate in 3 Gruppen einteilen:

A) Morphinderivate mit rein agonistischer Wirkung.

Hierzu gehören beispielsweise Heroin, Pethidin, Methadon, vor allem aber auch die in der Neuroleptanalgesie verwandten Analgetika Fentanyl und Sulfentanyl.

B) Morphinderivate mit hoch antagonistischer Wirkung, die sowohl die analgetische als auch die hypnonarkotische Wirkung aufheben. Hierzu gehören Lofan und Naloxon.

C) Morphinderivate, die eine mehr oder weniger deutliche morphinantagonistische Wirkung aufweisen, sekundär aber eine analgetische morphinähnliche Wirkung entfalten.

Hierzu gehören Pentazocin, Cyclazocin, Buprenorphin und in gewisser Weise noch Tilidin

Die potentesten Vertreter der Gruppe A sind Sulfentanyl und Fentanyl. Sie bewirken eine 10 bis 15 Minuten anhaltende, ausgeprägte Dämpfung vom Niveau einer Narkose. Im EEG markiert sich diese als enormer δ -Zuwachs und im ENG durch eine komplette Auslöschung des postrotatorischen Nystagmus (17, 24). Äquipotentielle Dosen zeigen dabei im automatisch analysierten EEG keine Wirkungsunterschiede (43).

Unter Morphin hält die elektroencephalographisch und elektromyographisch nachweisbare Dämpfung wesentlich länger an als unter Fentanyl bzw. Sulfentanyl, ist jedoch weniger stark

ausgeprägt (3, 57). Es verursacht eine 3 bis 4 Stunden lange Dämpfung des postrotatorischen Nystagmus (pN), diese ist jedoch flacher; es tritt keine vollständige Auslöschung des pN auf. Unter Morphin wurden übrigens weder im EEG noch im ENG flüchtige, initiale excitatorische Phänomene beobachtet, wie sie z.B. bei Fentanyl auftreten können.

Morphin und Fentanyl verhalten sich erwartungsgemäß synergistisch. Die zusätzliche Gabe von Fentanyl verstärkt eine bereits vorhandene morphinbedingte Dämpfung (3).

Der dämpfende Effekt der Agonisten läßt sich sowohl durch reine Antagonisten der Gruppe B als auch durch Partialagonisten (Synonyma: Opiode, antagonistische Agonisten) der Gruppe C aufheben. So bewirken Lorfan und Naloxon innerhalb von Sekunden eine Aufhebung des inhibitorischen Sulfentanyl- bzw. Fentanyl-Effektes sowohl im EEG als auch im ENG (17, 21, 22, 45). Aber auch die Partialagonisten wie Pentazocin und Buprenorphin zeigen diese primär antagonistische Wirkung im EEG und ENG; allerdings setzt die Wirkung von Pentazocin insbesondere aber von Buprenorphin im Vergleich zu reinen Antagonisten etwas verzögert ein (6, 9, 17, 18, 24, 45, 48). Bei Pentazocin kommt es über die reine Antagonisierung hinaus zur Excitation, die bei zu schneller intravenöser Anflutung zu Krampfanfällen führen kann (2, 7, 20, 45, 50). Gegenüber den reinen Antagonisten zeigen Buprenorphin und Pentazocin nach der primären antagonistischen Phase die therapeutisch

entscheidende sekundäre Dämpfungsphase. Diese ist unter Buprenorphin ohne Zweifel stärker als unter Pentazocin.

Zu erwarten wäre, daß die Substanzen der Gruppe B ausschließlich einen antagonistischen Effekt auslösen, d.h. - allein appliziert - keine Veränderungen hervorrufen, auch in den neurophysiologischen Parametern nicht. Naloxon entspricht dieser Vorgabe fast völlig. Weder im EEG noch im ENG lassen sich eindeutige Veränderungen nachweisen; der postrotatorische Nystagmus bleibt unter Naloxon praktisch stabil. Eventuelle elektroencephalographische und elektronystagmographische Veränderungen sind äußerst subtil. Während sich bei einer visuellen EEG-Auswertung keine Veränderungen in der Grundaktivität finden (7, 15), zeigt sich in der Frequenzanalyse eine Aura von Beschleunigung und Desynchronisation der EEG-Grundaktivität, die in die Richtung einer Excitation verweist (17). Unsere hier referierten elektronystagmographischen Untersuchungen ergaben allerdings viermal, d.h. in der Hälfte der Tests, eher einen Trend zur Dämpfung des postrotatorischen Nystagmus und nur einmal eine mäßige Excitation, während dreimal keinerlei Veränderung im postrotatorischen Nystagmus aufzudecken war. Eine eigene zentrale Wirkung des Naloxon liegt aber praktisch nicht vor. Dies ist somit die entscheidende Abgrenzung gegen die Partialagonisten der Gruppe C.

Diese nehmen auf der Skala der Opiate eine Mittelstellung ein zwischen den Substanzen mit ausschließlich agonistischen

Eigenschaften und den Antagonisten. Sie führen im EEG nach der initialen antidotischen Wirkung zu einer sekundären Dämpfung (6, 17, 22, 24, 42, 45). Diese setzt unter Tilidin und noch deutlicher unter Buprenorphin im Vergleich zu Pentazocin verzögert ein, was im Begriffsbereich der Pharmakokinetik verschiedene Ursachen haben kann, einschließlich des Problems der Blut/Hirnschranke. So wird bei Buprenorphin der Maximaleffekt erst nach 2-3 Minuten erreicht; jedoch hält die Dämpfung dann wegen der hohen Rezeptoreffinität und Halbwertszeit am längsten an. Verglichen mit Fentanyl ist jedoch die hypnotische Wirkung des Buprenorphin geringer; dennoch führen algetische oder akustische Reize während der Zeit der maximalen Wirkung zu keiner sichtbaren Desynchronisation im EEG (17). Während Pentazocin - geringer auch Tilidin - elektroencephalographisch neben der sekundären Frequenzverlangsamung primär auch mehr oder weniger ausgeprägte Zeichen einer erhöhten zerebralen Erregungsbildung zeigt, wurde dies unter Buprenorphin nicht beobachtet. In den vorliegenden elektronystagmographischen Untersuchungen wurde das EEG stets zur Kontrolle mitgeschrieben; so konnte bestätigt werden, daß unter Buprenorphin auch elektroencephalographische Zeichen einer erhöhten Erregungsbildung fehlen. Krampfanfälle wurden nie beobachtet trotz der zum Teil sehr hohen intravenösen Dosen.

Im Elektronystagmogramm zeigten die Partialagonisten die schon im EEG bestätigte primäre Excitation und sekundäre

Dämpfung in Form einer initialen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Das Ausmaß der Excitation ist dabei unterschiedlich. Für Tilidin und Pentazocin ist dies von früheren Untersuchungen her bekannt (18, 22, 24). Unsere eigenen Untersuchungen bestätigen eine solche Doppeleigenschaft andeutungsweise auch für Buprenorphin.

Am deutlichsten ist die Excitation unter Pentazocin, am geringsten unter Buprenorphin, sie hält jedoch unter Buprenorphin etwas länger an. Im allgemeinen kam es erst nach etwa 20 Minuten zur sekundären Dämpfung des postrotatorischen Nystagmus. Die Partialagonisten verhalten sich also auf der mesencephalen und pontinen Ebene gleich und unterscheiden sich hierin von den "reinen" Agonisten insofern, als die primären Excitationen bei letzteren - wenn sie überhaupt auftreten - nicht nur inkonstant zu registrieren sind, sondern auch ausgesprochen flüchtig bleiben. Darüber hinaus unterscheiden sie sich von den Antagonisten in ihrer Dosenwirkungsbeziehung. Schon HOUDE und WALLENSTEIN fiel 1956 auf, daß kleine Dosen von Nalorphen die analgetische Wirkung von Morphin teilweise aufheben, wohingegen hohe Dosen die Analgesie verstärken (30). Elektronystagmographische und elektroencephalographische Untersuchungen mit Pentazocin ergaben, daß mit höheren Dosen die Excitation verstärkt wird, während niedrigere Dosen nur eine leichte Dämpfung zeigten (6, 17, 18, 44). JASINSKI und Mitarb. fanden, daß Pentazocin in niedriger Dosierung eine mehr morphinartige Wirkung zeigt, eine Dosiserhöhung jedoch zu einer mehr

narlophinartigen führt (35). Die Gruppen der Agonisten, Antagonisten und Partialagonisten zeigen somit durchaus gewisse Übergänge. Aufgrund klinischer Erfahrung wies De CASTRO darauf hin, daß es für die Dosierung von Buprenorphin einen effektiven Grenzwert gibt, dessen Überschreitung zu keiner weiteren Wirkungszunahme führt (5). HERZ wies für Buprenorphin - wie De CASTRO für Fentanyl - sogar eine glockenförmige Dosenwirkungskurve nach mit Aufhebung der Wirkung bei Überschreiten einer bestimmten Grenzdosis (28). Unsere eigenen Untersuchungen mit Buprenorphin in Dosierungen zwischen 0,6 und 2,4 mg scheinen diese Erfahrungen andeutungsweise zu bestätigen. Es zeigt sich im ENG, daß Buprenorphin seine agonistische Wirkung eher in niedriger Dosierung entfaltet und Dosiserhöhungen zu einer etwas gegensätzlichen Wirkung führt. Die Grenzdosis betrug bei unseren Untersuchungen 1,5-1,8 mg. Unterhalb dieser Dosierung fand sich in allen Versuchen mit Buprenorphin ein einheitliches Bild:

Nach Injektion des Medikamentes kam es zu einer - allerdings eher mäßigen - excitatorischen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, wobei das Maximum zwischen der 10. und 15. Minute nach Injektion erreicht wurde. Anschließend nahm die Dauer des postrotatorischen Nystagmus wieder kontinuierlich ab und lag nach ca. 30 Minuten etwa im Ausgangsbereich. Eine Dosiserhöhung von 0,6 auf 1,2 mg bzw. 1,5 mg bewirkte dabei lediglich eine geringe quantitative, aber keine qualitative Änderung. Die Dosiserhöhung über den Grenzwert hinaus führte

jedoch zu einer deutlichen Instabilität des postrotatorischen Nystagmus und partiellen oder kompletten Aufhebung der Excitation bis zu einer sekundären Dämpfung. Interessanterweise fand sich dieses dosisabhängige Verhalten auch bei einem Tier, das initial nicht mit einer Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, sondern mit einer Verkürzung reagierte. Auch hier kam es bei Dosissteigerung zu einer Aufhebung der ausnahmsweise primären Dämpfung und bei weiterer Dosiserhöhung zu einer Excitation, die aber diesmal nicht initial, sondern erst nach ca. 30 Minuten vorübergehend auftrat. Als Erklärung dieses Phänomens bietet sich der von De CASTRO postulierte Autoantagonismus an (6). Offensichtlich entfaltet Buprenorphin in niedriger Dosierung primär nur eine agonistische Wirkung, während durch Dosissteigerung auch die antagonistischen Anteile aktiviert werden.

Nach all dem erscheint es nicht verwunderlich, daß Antagonisten gegenüber Opioiden ein anderes Wirkungsprofil zeigen als gegenüber reinen Agonisten. Zu erwarten wäre, daß die zusätzliche Gabe eines Antagonisten die antagonistische Wirkung der Opioide verstärkt. Die bisherigen Erfahrungen konnten aber diese Erwartungen nicht bestätigen, so zeigte Naloxon im ENG gegenüber Pentazocin und Tilidin nur eine partielle antagonistische Wirkung mit inkompletter Dämpfung der primären Excitation. Gegenüber Buprenorphin zeigt Naloxon allerdings überraschenderweise eine synergistische Wirkung im Bereich des unteren Hirnstamms. So verhinderte die Gabe

von Naloxon zu 1,5 mg Buprenorphin in unseren Untersuchungen die Normalisierung der initialen excitatorischen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus. Im Einzelfall hielt durch die zusätzliche Gabe von Naloxon die Excitation nicht nur länger an, sondern nahm durch Naloxon auch noch zu. Aber nicht nur im Bereich des unteren Hirnstamms, sondern auch auf der mesencephalen Ebene zeigte Naloxon gegenüber Buprenorphin keine antagonistische Wirkung. So fand FREUND in ihren elektroencephalographischen Untersuchungen lediglich eine kurzfristige Desynchronisation nach Injektion von Naloxon, der Buprenorphin-Effekt wurde nicht aufgehoben. Naloxon zeigte lediglich eine gewisse präventiv antagonistische Wirkung gegenüber Buprenorphin. In 2 von 4 Fällen verhinderte die vorherige Gabe von Naloxon die Ausbildung des Buprenorphin-Effektes, während im Vergleich dazu Pentazocin in keinem Fall den nachfolgenden Buprenorphin-Effekt verhinderte (17).

Unsere Untersuchungen bestätigen somit, daß Naloxon auch aus neurophysiologischer Sicht kein sicheres Antidot für Buprenorphin ist.

Wenn schon Naloxon partiell synergistische Wirkungen gegenüber Buprenorphin zeigt, war zu prüfen, wie sich Partialagonisten und Agonisten gegenüber Buprenorphin verhalten. Dabei zeigte Tilidin im ENG eine ähnliche synergistische Wirkung auf Buprenorphin wie Naloxon. Es verhinderte ebenso wie

Naloxon die Normalisierung der durch Buprenorphin hervorgerufenen initialen excitatorischen Verlängerung, so daß während der gesamten Ableitezeit der postrotatorische Nystagmus verlängert blieb. Eine Zunahme der durch Buprenorphin hervorgerufenen Excitation wurde jedoch nicht beobachtet. Tilidin verhält sich offensichtlich wie Pentazocin, das gegenüber Buprenorphin auch keine antagonistische Wirkung zeigt (17). So führt Pentazocin im EEG - nach Buprenorphin injiziert - zwar zu einer kurzfristigen Desynchronisation, aber zu keiner Aufhebung der durch Buprenorphin hervorgerufenen Dämpfung. Pentazocin entfaltet somit gegenüber Buprenorphin keine eigene excitatorische Wirkung.

Im Gegensatz zu den Opioiden Tilidin und Naloxon zeigt der Agonist Fentanyl im ENG überraschenderweise gegenüber Buprenorphin keine Wirkung. Bei unseren Untersuchungen blieb der postrotatorische Nystagmus durch die zusätzliche Gabe von Fentanyl unbeeinflusst. Es fand sich weder eine synergistische Wirkung wie sie am ehesten zu erwarten wäre, noch eine antagonistische Wirkung. Ähnliches konnte FREUND auch für Sulfentanyl im EEG nachweisen (17). Auch hier bewirkte die zusätzliche Gabe dieses Agonisten keine Veränderung der durch Buprenorphin hervorgerufenen Dämpfung. Buprenorphin nimmt somit selbst in der Gruppe der Partialagonisten eine Sonderstellung ein, denn es läßt sich weder

auf der mesencephalen noch auf der pontinen Ebene durch zusätzliche Gabe weiterer Agonisten oder Opiode antagonistisch beeinflussen.

Diese geringe Beeinflußbarkeit des Buprenorphins durch andere Opiode weist auf eine sehr starke Rezeptorenbindung hin.

Schon seit langem wurde vermutet, daß im ZNS spezielle Haftstellen - Rezeptoren - für die Bindung der Opiate verantwortlich sind und die spezifische Wirkung der Opiate durch diese Rezeptoren vermittelt werden (55, 63, 64).

Diese Rezeptoren wurden mittlerweile auch biochemisch und autoradiographisch an verschiedenen Stellen nachgewiesen, die für die Schmerzleitung und -empfindung wichtig sind, so in der Substantia gelatinosa der Hinterhörner des Rückenmarks, im zentralen Höhlengrau des Hirnstamms, im Thalamus mit dem Nucleus limitans und im Pallidum des Striatums (26, 27, 55). Die Agonisten, Partialagonisten und Antagonisten weisen dabei in ihrer Rezeptorenbindung charakteristische Unterschiede auf. Entscheidend ist dabei das Verhalten von Affinität und intrinsic activity der jeweiligen Opiate (28). Affinität bezeichnet das Bindungsvermögen der Substanzen mit dem Rezeptor. Je höher die Affinität ist, umso kleinere Dosen sind nötig, um die für die Auslösung einer bestimmten Wirkung erforderliche Rezeptorbesetzung herbeizuführen. Unter intrinsic activity wird die Fähigkeit

einer Substanz verstanden, nach der Bindung an den Rezeptor eine Wirkung auszulösen. Die reinen Agonisten haben dementsprechend eine hohe intrinsic activity, reine Antagonisten dagegen sind Substanzen mit sehr mangelnder oder völlig fehlender intrinsic activity; sie lösen trotz Bindung an den Rezeptor keine Wirkung aus, sie verhindern jedoch die Bindung der Agonisten. Dazwischen liegen die Partialagonisten, die keine volle intrinsic activity besitzen und eine unterschiedliche starke Rezeptorenaffinität aufweisen. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Rezeptorbesetzung konkurrieren bei den Partialagonisten dabei agonistische und antagonistische Wirkungsqualitäten ein und derselben Substanz miteinander. Für Buprenorphin läßt sich das elektronystagmographisch nachweisen. Durch Dosiserhöhung über den Grenzwert hinaus kommt es zur Entfaltung der antagonistischen Komponente, die die primäre Wirkung aufhebt.

Durch die zusätzliche Gabe weiterer Opiode konkurrieren nicht nur die eigenen unterschiedlichen Wirkungskomponenten, sondern offensichtlich auch die Wirkungskomponenten der zweiten Substanz um den Rezeptor. Die Wirkung des zweiten Opiats auf das erste muß nach dem gesagten unterschiedlich sein, je nach der differierenden Dosisabhängigkeit des Partialagonisten. Damit wird aber auch klar, daß sich eine pauschale Beurteilung der Partialagonisten verbietet, sondern daß deren Wirkung im Grunde nur dosisabhängig beschrieben werden kann.

Während der unterschiedliche Dosenwirkungsverlauf der Partialagonisten und reinen Agonisten mit diesem Rezeptorenmodell noch erklärbar ist, weist aber die gegensätzliche Wirkung der Partialagonisten auf der pontinen und mesencephalen Ebene darauf hin, daß es nicht allein qualitative Unterschiede der Substanzwirkungen am einzelnen Rezeptor gibt, sondern daß auch qualitative Unterschiede zwischen den einzelnen Rezeptorarealen zu bestehen scheinen. Auch die Tatsache, daß es unter Tilidin und Pentazocin zu cerebralen Krampfanfällen kommen kann, die jedoch bei Buprenorphin nicht beobachtet wurden, ist mit qualitativen Unterschieden am einzelnen Rezeptor allein nicht erklärbar. Diese Befunde sprechen auch dafür, daß die Opiatrezeptoren keine einheitliche Population darstellen (52).

Die Dissoziation der Opioidwirkung läßt aber die Hoffnung zu, daß auf der Grundlage der Partialagonisten die Suche nach morphinartigen Analgetika mit geringerem Suchtpotential doch noch erfolgreich sein könnte, zumal es Anhalte gibt, daß die durch verschiedene Opiatrezeptoren induzierte Wirkungen in unterschiedlichem Maße zu Abhängigkeit und Toleranz führen (27).

E. Zusammenfassung

An insgesamt zehn Kaninchen wurde in 48 Versuchen mittels ENG die unterschiedliche zentrale Wirkung von Buprenorphin und Naloxon aufgezeigt. Darüber hinaus wurde untersucht, wie die primäre Buprenorphin-Wirkung durch die zusätzliche Gabe von Naloxon, Tilidin und Fentanyl beeinflusst wird. Als Parameter zum Nachweis dieser Opiatwirkung auf den unteren Hirnstamm diente der postrotatorischen Nystagmus (pN). Buprenorphin führte im überwiegenden Teil primär zu einer leichten excitatorischen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, der sich in einzelnen Fällen eine sekundäre Dämpfungsphase mit Verkürzung des pN anschloß. Lediglich bei einem Tier fand sich schon initial eine leichte Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus. Buprenorphin zeigte eine annähernd glockenförmige Dosiswirkungskurve. Die primäre Wirkung entfaltete sich schon in niedrigerer Dosis. Mit steigender Dosierung nahm die Wirkung noch etwas zu, um bei weiterer Dosiserhöhung wieder auf den Ausgangswert abzufallen. Naloxon zeigte im Gegensatz zu Buprenorphin nur eine geringe Wirkung auf den postrotatorischen Nystagmus. Lediglich in vier von acht Fällen fand sich eine leichte Verkürzung des postrotatorischen Nystagmus. Einmal kam es zu einer leichten excitatorischen Verlängerung und dreimal veränderte sich der postrotatorische Nystagmus überhaupt nicht. Die Tendenz zur leichten Dämpfung war dabei in der höheren

Dosis etwas deutlicher als in der niedrigeren.

Der direkte tierindividuelle Vergleich der Wirkung von Naloxon und Buprenorphin zeigte darüber hinaus, daß Buprenorphin und Naloxon in keinem einzigen Fall eine gleichsinnige Reaktion auf den pN aufwiesen. Entweder fand sich unter Naloxon im Vergleich zu Buprenorphin eine gegensinnige oder überhaupt keine Wirkung.

Sowohl Naloxon als auch Tilidin zeigten gegenüber Buprenorphin eine partiell synergistische Wirkung. Nach Buprenorphin injiziert, verhinderten sie die Normalisierung der initialen Excitation. Unter Naloxon kam es darüber hinaus im Einzelfall zu einer Zunahme der excitatorischen Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus.

Fentanyl zeigte gegenüber Buprenorphin weder eine synergistische noch eine antagonistischen Wirkung. Durch die zusätzliche Gabe von Fentanyl wurde der initiale Buprenorphin-Effekt nicht beeinflusst.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ALBUS, K, M. SCHOTT, A. HERZ
Interaktion von Morphin und Morphinantagonisten bei peripherer und intraventrikulärer Applikation
in: Schmerz Grundlagen-Pharmakologie-Therapie, 275-279
Hrsg. R. Janzen, W. D. Keidel, A. Herz, C. Steichele
Thieme Verlag Stuttgart (1972)
2. ALBUS, K., A. HERZ
Inhibition of behavioural and EEG activation induced by morphine acting on lower brain-stem structures
Electroenceph.clin.Neurophysiol. 33 (1972), 579-590
3. BARTEL, D.
Synergistische und antagonistische Wirkungen von Morphin, Fentanyl und Pentazocin
Diss.FU (1976)
4. BLUMBERG, H., H.B. DAYTON, G. MORRIS
N-allylnoroxymorphone: potent narcotic antagonist
Fed.Proc. 20 (1961), 311
5. De CASTRO, J., P. MUNDELEER
Die Neuroleptanalgesie. Auswahl der Präparate, Bedeutung der Analgesie und der Neuroleptie
Anaesthesist 11 (1962), 10
6. De CASTRO, J., PARMENTIER, P.
Utilisation de la buprenorphine dans l'anesthésie analgésique
Anesthésie et Réanimation Pratique Vol. 5 (1975), 191-219
Ed.: ACADEMIA - ARS MEDICI, Bruxelles
7. De CASTRO, J., P. PARMENTIER,
Les effets métaboliques et cardiovasculaires de la naloxone utilisée après des anesthésies analgésiques
Anesthésie et Réanimation Pratique Vol. 5 (1975), 133-141
Ed.: ACADEMIA - ARS MEDICI, Bruxelles
8. De CASTRO, J., P. PARMENTIER
Buprenorphine in Analgesic Anaesthesia
Anesthésie et Réanimation Pratique, Tome 7 (1976), 103-156
Ed.: ACADEMIA - ARS MEDICI, Bruxelles

9. De CASTRO, J., P. PARMENTIER
Le fentathienyl, un nouveau morphinique très puissant
Anesthésie et Réanimation Pratique, Vol. 5 (1975), 143-189
Ed.: ACADEMIA - ARS MEDICI, Bruxelles
10. CHARPENTIER, J.
Recherche sur le mécanisme d'action de certains analgésiques centraux
Psychopharmacologia 5 (1964), 182
11. COWAN, A., J.W. LEWIS, I.R. Mac FARLANE
Agonist and antagonist properties of Buprenorphine, a new antinociceptive agent
Br.J.Pharmacol. 60 (1977), 537-545
12. DAIG, D.
Die Bestimmung der optimalen Winkelgeschwindigkeit für supramaximale rotatorische Reizungen im Tierversuch
Diss.FU (1981)
13. DOBKIN, A.B.
Buprenorphine hydrochloride: Determination of analgesic potency
Can.Anaesth.Soc.J. 24 (1977), 186-193
14. DOWNING, J.W., W.P. LEARY, E.S. WHITE
Buprenorphine: A new potent long-acting synthetic analgesic. Comparison with morphine
Br.J.Anaesth. 49 (1977), 251-254
15. FINK, M., A. ZAKS, R. SHAROFF, A. MORA, A. BRUNER, St. LEVIT, A.M. FREEDMAN
Naloxone in heroin dependence
Clin.Pharmacol.Ther. 9 (1968), 568-577
16. FREEMAN, J., D.H. INGVAR
Effects of fentanyl on cerebral cortical blood flow and EEG in the cat
Acta Anaesth.Scand. 5 (1967), 381-391
17. FREUND, G.
Die Wirkung von Morphin-Agonisten, Antidoten und antagonistischen Morphin-Agonisten auf das Elektroenzephalogramm
Diss. FU Berlin (1977)

18. FREUND, G., St. KUBICKI
Partialagonisten im elektroenzephalographischen und elektro-
nystagmographischen Vergleich
in: Pentazocin Im Spiegel der Erfahrungen, 22-25
Hrsg.: St. Kubicki und G.A. Neuhaus
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1981)
19. FRIESEWINKEL, H.
Neuro- und Psychopharmaca
Anaesthesist 11 (1962), 1
20. FOLDES, F.E., M. SWERTLES
Morphinartige Analgetika und ihre Antagonisten
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 25 (1968)
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York
21. HAAS, J.
Die Wirkung des Fentanyl auf die vestibulären Kerngebiete und ihr
Auslöschungseffekt im Tierversuch
in: Neuroleptanalgesie - Teil II, 187-192
Hrsg.: W.F. Henschel, E.K. Schattauer Verlag, Stuttgart (1972)
22. HAAS, J.
Das Elektronystagmogramm (ENG) unter Fentanyl, Lofan und
Pentazocin.
Über dämpfende morphinantagonistische und exzitatorische Phänomene
Diss. FU-Berlin (1971)
23. HAAS, J., St. KUBICKI, R. STÖLZEL
Der postrotatorische Nystagmus (pN) im Tierversuch
I Beziehung zwischen Dauer des pN und der Reizzeit
Z.EEG-EMG 4 (1973), 138-142
24. HAAS, J., St. KUBICKI, R. STÖLZEL
Der postrotatorische Nystagmus (pN) im Tierversuch
II Prüfung dämpfender und erregender Einflüsse von
Hypnoanalgetika (Fentanyl und Pentazocin)
Z.EEG-EMG 4 (1973), 142-147
25. HAMAN, K.F.
Wirkungsvergleich zwischen Dimenhydrinat, Thiethylparazin und
Dehydrobenzperidol - Elektronystagmographische Untersuchungen
am Kaninchen
Arch-Oto-Rhino-Laryng 216 (1977), 531

26. HASSLER, R.
Über die antagonistischen Systeme der Schmerzempfindung und des Schmerzgefühls im peripheren und zentralen Nervensystem
in: Pentazocin Im Spiegel der Erfahrungen, 1-17
Hrsg.: St. Kubicki und G.A. Neuhaus
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1981)
27. HERZ, A., J. BLÄSIG
Die Opiatsucht: Neue Forschungsperspektiven
Nervenarzt 50 (1979), 205-211
28. HERZ, A.
Opiat-Partialagonisten
in: Pentazocin Im Spiegel der Erfahrungen, 18-21
Hrsg.: St. Kubicki, G.A. Neuhaus
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1981)
29. HOFFMEISTER, F.
Untersuchungen über die analgetischen, morphinantagonistischen und morphinartigen Wirkungen von Morphinantagonisten an normalen und morphinabhängigen Tieren
Pharmakopsychiatrie 1 (1968), 239
30. HOUDE, R.W., S.L. WALLENSTEIN
Clinical Studies of morphine-narlophine combinations
Fed.Proc. 15 (1956), 440
31. HOVELL, B.C.
Comparsion of buprenorphine, pethidine and pentazocine for the relief of pain after operation
Br.J.Anaesth. 49 (1977), 913-915
32. HOVELL, B.C., A.E. WARD
Pain relief in the post-operative period: a comparative trial of morphine and a new analgesic buprenorphine
J.Int.Med.Res. 5 (1977), 417-421
33. HÜLSE, M., C.J. PARTSCH
Kurze Einführung in die Nystagmographie
Audiologische Abt. der Univ.-HNO-Klinik, Homburg-Saar
34. HUSE, K., H.J. STALL, M. KRAEMER
Veränderungen von Kreislauffunktion, Atmung und des Elektroencephalogramms nach Buprenorphin (postoperative Untersuchungen bei 12 neurochirurgischen Patienten)
Prakt.Anaesth. 13 (1978), 489-494

35. JASINSKI, D.R., W.R. MARTIN, R. HOELDTKE
Effects of short- and long-term administration of pentazocine in men
Clin.Pharmacol.Ther. 11 (1970), 385
36. KAMEL, M.M., I.C. GEDDES
A comparison of buprenorphine and pethidine for immediate
postoperative pain relief by the i.v. route
Br.J.Anaesth. 50 (1978), 599-602
37. KARBOWSKI, K.
Einfluß der Labyrinthstimulation auf das EEG
Z.EEG-EMG 4 (1973), 193-200
38. KAY, B.
A double-blind comparison of morphine and buprenorphine in the
prevention of pain after operation
Br.J.Anaesth. 50 (1978), 605-608
39. McKENZIE, J.S.
The influence of morphine and pethidine on somatic evoked responses
in the hippocampal formation of the cat
Electroenceph.Clin.Neurophysiol. 17 (1964), 428-431
40. McKENZIE, J.S., N.R. BEECHEY
The effect of morphine and pethidine on somatic evoked responses
in the midbrain of the cat and their relevance to analgesia
Electroenceph.Clin.Neurophysiol. 14 (1962), 501-519
41. KUBICKI, St.
Synergic and Antagonistic Effects of Morphine Derivatives at the
Central Nervous System
Anesthésie et Réanimation Pratique, Tome 7 (1976), 59-61
Ed.: ACADEMIA - ARS MEDICI, Bruxelles
42. KUBICKI, St., A. ASCONA
Electroencephalographic study of pentazocine and buprenorphine
Acta anaesth.belg. 30 (1979) suppl., 123-133
43. KUBICKI, St., G. FREUND, F.W. HENSCHER, M. SCHOPPENHORST
Fentanyl und Sulfentanyl im elektroenzephalographischen Vergleich
Anaesthesist 26 (1977), 333-342

44. KUBICKI, St., M. SCHOPPENHORST
Die präventive morphinantagonistische Wirkung des Pentazocin
Z.EEG-EMG 5 (1974), 172-177
45. KUBICKI, St., M. SCHOPPENHORST, H.J. SACK
Die Sonderstellung des Pentazocin in der Reihe der Hypno-
analgetica aus elektrophysiologischer Sicht
in: Pentazocin Ein neuer Weg, 12-22
Hrsg.: G.A. Neuhaus, St. Kubicki
Thieme-Verlag (1976)
46. KUBICKI, St., R. STÖLZEL
Neurophysiologische Untersuchungen über den Einfluß von
Fentanyl
Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 31-39
Hrsg.: W.F. Henschel
Schattauer Verlag Stuttgart (1967)
47. KUBICKI, St., R. STÖLZEL
The "narcotic" component of fentanyl, l'anesthésie vigile
et subvigile
Vol. I, Tome III (1970), 37-44
Ed.: ACADEMIA -ARS MEDICA, Bruxelles
48. KUBICKI, St., R. STÖLZEL, J. HAAS
Auslöschung des Fentanyl-Effektes durch Pentazocin im EEG und
somato-sensorisch evoziertem Potential
in: Postoperative Schmerzbekämpfung, 103-110
Hrsg.: W.F. Henschel
Schattauer Verlag Stuttgart (1972)
49. KUBICKI, St., P. ZADECK
EEG-Veränderungen durch Neuroleptanalgesie
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 9
Die Neuroleptanalgesie, 44-49
Hrsg.: W.F. Henschel
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1966)
50. LASAGNA, L., K.H. BEECHER
The analgesic effectiveness of nalorphine and nalorphine-
morphine combinations in man
J.Pharmacol.exp.Ther. 112 (1954), 356

51. LECRON, L., D. LEVY
Preliminary results on the use of buprenorphine during anaesthesia and recovery
Anesthésie et Réanimation Pratique, Tome 7 (1976), 219-231
Ed.: ACADEMIA - ARS MEDICI, Bruxelles

52. MARTIN, W.R.
Opioid antagonists
Pharmacol.Rev. 19 (1967), 463

53. MOLNAR, L., F. KÉKESI, G. GOSZTONYI
Die Wirkung der Labyrinthreizung auf das normale und pathologische Elektroencephalogramm beim Menschen
Arch.Psychiat.Nervenkr. 199 (1959), 152-171

54. OROSZ, E., J. TOTH, J. JUHASZ
Der Einfluß der Neuroleptanalgesie auf die elektrische Aktivität des Gehirns
Z.EEG-EMG 3 (1972), 76-84

55. PERT, C.B., S.H. SNYDER
Opiate Receptor: Demonstration in Nervous Tissue
Science 179 (1973), 1011-1014

56. ROLLY, G., L. VERSICHELEN
Buprenorphine as postoperative analgesic
Acta Anaesthesiol.Belg. 27 (1976), 183-186

57. SACK, H.J.
Der Einfluß von Langzeitdrehungen und die Wirkung von Morphin auf den vestibulären Nystagmus (ENG) des Kaninchens
Diss. FU-Berlin (1975)

58. SCHAEFER, J., St. KUBICKI
Über eine vereinfachte Methodik epiduraler Ableitungen im Tierversuch unter Berücksichtigung histopathologischer Untersuchungen
Z.ges.exp.Med. 127 (1956), 22-29

59. SCHAEFER, J., St. KUBICKI
Zur Ableitung von EEG, EKG und Augennystagmus bei
Drehbewegungen
Z.ges.exp.Med. 128 (1956), 50-54
60. SCHAEFER, J, St. KUBICKI, I. PLEIGER
Einfluß von anhaltenden, kreisförmigen, positiven und negativen
Beschleunigungen auf EEG, EKG und Augennystagmus des Meerschwein-
chens unter Berücksichtigung histologischer Untersuchungen der
zentralen vestibulären Kerngebiete
Z.ges.exp.Med. 133 (1960), 401-409
61. SCHOPPENHORST, M., St. KUBICKI, W.F. HENSCHEL
Die NLA-Einleitung (Standardtechnik und methodische Varianten)
unter elektroenzephalographischer Kontrolle
in: W.F. Henschel, Probleme der intravenösen Anaesthesie, 35-55
Verlag Dr. D. Straube, Erlangen (1977)
62. SERTÜRNER, F.W.
Darstellung der reinen Mohnsäure (Opiumsäure) nebst einer
chemischen Untersuchung des Opiums, mit vorzüglicher Hinsicht
auf eine darin neu entdeckten Stoff und die daingehörigen Bemerkungen
J.Pharm.Ärzte,Apoth.,Chem. 14 (1806), 47
63. SNYDER, S.H.
Opiate receptors in normal and drug altered brain function
Nature 257 (1975), 185-189
64. SNYDER, S.H.
Opiate receptors and internal opiates
Sci.Am. 236 (1977), 44-56
65. SOYKA, D.
Die Wirkungen von Psychopharmaka und anderen zentral wirksamen
Substanzen auf den experimentellen Nystagmus
Fortschr.d.Neurologie-Psychiatrie 36 (1968), 526-541
66. TESCHEMACHER, H.J., A. HERZ, K. ALBUS, P. SCHUBERT
Angriffspunkt der antinozizeptiven Wirkung morphinartiger
Substanzen und pharmakokinetische Aspekte ihrer Wirkung
in: Schmerz Grundlagen-Pharmakologie-Therapie, 269-275
Hrsg. R. Janzen, W.D. Keidel, A. Herz, C. Steichele
Thieme Verlag Stuttgart (1972)

67. TSOU, K., C.S. JANG

Studies on the site of analgesic action of morphine by
intracerebral microinjection

Sci.Sinica 13 (1964), 1099

Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. St. Kubicki möchte ich mich sehr herzlich bedanken für die Überlassung des interessanten Themas und die vielseitigen und kritischen Beiträge beim Abfassen der Arbeit.

Lebenslauf

Ich, Ulrich Kullen, wurde am 5.10.1948 als Sohn des Tierarztes Dr. Paul Kullen und seiner Ehefrau Gertrud in Crailsheim geboren.

1953	Übersiedlung nach Metzingen in Baden-Württemberg
1955 - 1959	Grundschulbesuch
1959 - 1967	Gymnasium in Metzingen
1967	Abitur
1967 - 1973	Studium der Humanmedizin in Köln und Berlin
1973	Staatsexamen
1973 - 1974	Medizinalassistent im Klinikum Charlottenburg der FU-Berlin und im Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin
Januar 1975	Approbation
Juli 1975 - März 1979	Assistenzarzt an der Neurologischen Abteilung im Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin
seit April 1979	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Abteilung für Klinische Neurophysiologie im Klinikum Charlottenburg
Oktober 1982 - März 1984	zwischenzeitlich im Rahmen der Facharztausbildung an der Psychiatrischen Klinik der FU-Berlin

